



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

IURI PEDREIRA FILARDI ALVES

**“COMPARAÇÃO DA SOBREVIDA ENTRE OS
RESPONDEDORES COMPLETOS E OS NÃO-
RESPONDEDORES À QUIMIORADIOTERAPIA
NEOADJUVANTE NO CARCINOMA ESPINOCELULAR DE
ESÔFAGO LOCALMENTE AVANÇADO APÓS RESSECÇÃO
CIRÚRGICA.”**

CAMPINAS

2020

IURI PEDREIRA FILARDI ALVES

**“COMPARAÇÃO DA SOBREVIDA ENTRE OS
RESPONDEDORES COMPLETOS E OS NÃO-
RESPONDEDORES À QUIMIORADIOTERAPIA
NEOADJUVANTE NO CARCINOMA ESPINOCELULAR
DE ESÔFAGO LOCALMENTE AVANÇADO APÓS
RESSECÇÃO CIRÚRGICA.”**

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Cirurgia, na área de Fisiopatologia Cirúrgica

ORIENTADOR: Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo
COORIENTADOR: Prof. Dr. Valdir Terciotti Junior

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO IURI PEDREIRA FILARDI ALVES, E
ORIENTADO PELO PROF. DR. NELSON ADAMI
ANDREOLLO

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

AL87c Alves, Iuri Pedreira Filardi, 1985-
Comparação da sobrevida entre os responderes completos e os não-
responderes à quimiorradioterapia neoadjuvante no carcinoma
espinocelular de esôfago localmente avançado após ressecção cirúrgica /
Iuri Pedreira Filardi Alves. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Nelson Adami
Andreollo. Coorientador: Valdir
Tercioti Junior.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Esofagectomia. 2. Carcinoma de células escamosas. 3. Terapia neoadjuvante. 4. Radioterapia. 5. Quimioterapia. I. Andreollo, Nelson Adami, 1951-. II. Tercioti Junior, Valdir, 1975-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Comparison of survival between complete responders and non-responders to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma after surgical resection

Palavras-chave em inglês:

Esophagectomy
Carcinoma, Squamous cell
Neoadjuvant therapy
Radiotherapy
Chemotherapy

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Nelson Adami Andreollo
Luiz Roberto Lopes
Flavio Roberto Takeda

Data de defesa: 23-01-2020

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-1458-1769>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5744888379442667>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

IURI PEDREIRA FILARDI ALVES

ORIENTADOR: NELSON ADAMI ANDREOLLO

COORIENTADOR: VALDIR TERCOTI JUNIOR

MEMBROS:

1. PROF. DR. NELSON ADAMI ANDREOLLO

2. PROF. DR. LUIZ ROBERTO LOPES

3. PROF. DR. FLAVIO ROBERTO TAKEDA

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 23/01/2020

Aos meus pais, Humberto e Gildete, meus maiores exemplos de educação e dedicação; ao meu irmão Bruno, meu amigo sempre presente quando preciso; à minha namorada Luana, minha companheira e maior incentivadora.

AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. Nelson Adami Andreollo**, professor titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, por ter sido a maior inspiração para a iniciação da minha vida acadêmica, além de ter me dado o privilégio de tê-lo como norteador deste trabalho.

Ao **Dr. Valdir Tercioti Junior**, médico assistente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pela paciência, dedicação e constante colaboração na orientação desta dissertação.

Ao meu amigo, Cirurgião do Aparelho Digestivo e ex-colega de residência, **Giovanni de Carvalho Beraldo**, pela parceria em todo processo de construção e elaboração desta tese.

Aos **colaboradores do Serviço de Arquivo Médico** do Hospital de Clínicas da UNICAMP pelo grande esforço na busca e localização dos prontuários, fundamentais para a execução deste trabalho.

“Pouco conhecimento faz com que as criaturas se tornem orgulhosas. Muito conhecimento, que se tornem humildes. É assim que as espigas sem grãos erguem desdenhosamente a cabeça para o céu, enquanto que as cheias se baixam para a terra, sua mãe”

Leonardo da Vinci

RESUMO

O câncer de esôfago é um dos cânceres com maior taxa de mortalidade, em vários países, e o tratamento é cirúrgico. Mesmo após a ressecção com intenção curativa, a sobrevida média em 5 anos, segundo várias publicações, é cerca de 25%. A terapia multimodal é necessária, uma vez que na maioria dos casos a cirurgia não oferece a cura completa da doença. Atualmente, a quimioterapia e a radioterapia neoadjuvantes são condutas mundialmente indicadas, na tentativa de melhorar a sobrevida de doentes com doença localmente avançada, no entanto, os resultados são variáveis. Muitos estudos têm demonstrado maior sobrevida para aqueles que se submetem ao tratamento neoadjuvante, seguido da cirurgia, em comparação àqueles que realizaram apenas o tratamento cirúrgico. Apesar disso, tal benefício não pode ser aplicado a todos os casos que receberam esse tratamento. Tem-se observado que os doentes com resposta completa ao tratamento neoadjuvante, evoluem com maior sobrevida global, além de maior sobrevida livre de doença em comparação àqueles com resposta incompleta.

O objetivo desse estudo é de comparar os resultados tanto de sobrevida global quanto de sobrevida livre de doença entre os doentes não-respondedores e os respondedores submetidos à quimioradioterapia neoadjuvante, em portadores de carcinoma de células escamosas do esôfago. Para isso, foi realizado um estudo retrospectivo, analisando as informações obtidas dos prontuários dos doentes do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, incluindo a análise dos laudos anatomopatológicos de peças cirúrgicas obtidas após a esofagectomia, no período de 2005 a 2012. O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade.

Na análise dos resultados, os grupos não diferem significativamente quanto ao sexo, raça, idade, complicações pós-operatórias, sobrevida livre de doença e sobrevida global. Entretanto, em relação as respostas patológicas completas à neoadjuvância, para os doentes que fizeram o uso do esquema quimioterápico com Paclitaxel e Carboplatina, os grupos diferem significativamente.

As conclusões mostram que não houve diferença significativa na sobrevida global após a terapia neoadjuvante mais cirurgia ao comparar respondedores livres da doença com não respondedores. Além disso, o regime terapêutico com paclitaxel e carboplastina mostrou resposta patológica completa significativamente melhor.

Palavras-chave: Esofagectomia. Carcinoma de células escamosas. Terapia neoadjuvante. Radioterapia. Quimioterapia.

ABSTRACT

Esophageal cancer is one of cancer with highest mortality in many countries, and the treatment is surgical. Even after curative resection, the average 5-year survival, according to various publications, is about 25%. Multimodal therapy is necessary, because in most cases surgery does not offer complete cure of the disease. Currently, neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy are indicated worldwide, in an attempt to improve the survival of patients with locally advanced disease, however, the results are variable. Many studies have shown longer survival for those undergoing neoadjuvant treatment followed by surgery compared to those who underwent surgical treatment alone. Nevertheless, such a benefit cannot be applied to all cases receiving this treatment. Patients with complete response to neoadjuvant treatment have been found to have longer overall survival and greater disease-free survival compared to those with incomplete response.

The objective of this study is to compare the results of both overall and disease-free survival between non-responders and responders undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma. A retrospective study was carried out, analyzing the information obtained from the medical records of patients of the University Hospital of the State University of Campinas, including the analysis of anatomopathological records of surgical specimens obtained after transhiatal esophagectomy, from 2005 to 2012. The study received approval from the University Research Ethics Committee.

The results show that the groups did not differ significantly regarding gender, race, age, postoperative complications, disease-free survival and overall survival. However, in relationship to the complete pathological responses to neoadjuvant therapy, for patients who used the paclitaxel and carboplatin chemotherapy regimen, the groups differ significantly.

Conclusions show that there was no significant difference in overall survival after neoadjuvant therapy plus surgery when comparing disease-free responders with non-responders. In addition, the therapeutic regimen with paclitaxel and carboplastin showed significantly better complete pathological response.

Keywords: Esophagectomy. Carcinoma, Squamous cell. Neoadjuvant therapy. Radiotherapy. Chemotherapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Mostra a distribuição de incidência e mortalidade para os 10 cânceres mais comuns em 2018 para ambos os sexos	16
Figura 2. Mostra a estimativa de óbito dos dez principais tipos de câncer nos Estados Unidos em 2018	17
Figura 3. Mostra a incidência, mortalidade e prevalência por localização do câncer no Brasil em 2018	18
Figura 4. Mostra a curva Kaplan-Meier de sobrevida para os grupos de respondedores e não respondedores	45
Figura 5. Mostra a curva de sobrevida para os grupos conforme os esquemas quimioterápicos neoadjuvantes utilizados	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Mostra o Estadiamento TNM.	35
Tabela 2. Mostra a frequência quanto a raça	38
Tabela 3. Mostra a frequência quanto ao sexo	38
Tabela 4. Mostra a análise descritiva da idade (em anos) e tempo de sobrevida (em meses).....	38
Tabela 5. Mostra a análise entre os grupos da variável idade (idade ajustada)	38
Tabela 6. Mostra a frequência das complicações pós-operatórias	39
Tabela 7. Mostra a prevalência das complicações pós-operatórias entre os grupos de respondedores e não-respondedores	40
Tabela 8. Mostra as etiologias dos óbitos peri-operatórios nos grupos	40
Tabela 9. Mostra as prevalências do T, do N, M e G nas peças cirúrgicas (observação: M=0 no estadiamento clínico pré-operatório)	41
Tabela 10. Mostra o estágio dos doentes conforme análise histopatológica das peças cirúrgicas (observação: M=0 no estadiamento clínico pré-operatório)	41
Tabela 11. Mostra a frequência da localização tumoral no esôfago	41
Tabela 12. Mostra a presença ou não da recidiva tumoral	42
Tabela 13. Mostra a recidiva tumoral entre os grupos respondedores e não respondedores.....	42
Tabela 14. Mostra os locais de recidiva tumoral e a frequência em que ocorreram.....	42
Tabela 15. Mostra a comparação entre as diferentes doses totais de radiação utilizadas e a resposta patológica como não respondedores e respondedores.....	43
Tabela 16. Mostra a frequência de utilização de cada esquema terapêutico.....	43
Tabela 17. Mostra a comparação entre os esquemas terapêuticos quimioterápicos neoadjuvantes utilizados e a resposta patológica como não respondedores e respondedores.....	44
Tabela 18. Mostra a sobrevida entre os grupos de respondedores e não respondedores.....	44
Tabela 19. Mostra a sobrevida em 5 anos, comparada com o esquema quimioterápico neoadjuvante utilizado	44
Tabela 20. Mostra a análise da sobrevida global entre os grupos de respondedores e não respondedores	45

Tabela 21. Mostra a sobrevida global entre os grupos conforme os esquemas quimioterápicos
neoadjuvantes utilizados46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC: carcinoma espinocelular

AC: adenocarcinoma

GIST: tumor estromal gastrointestinal

DRGE: doença do refluxo gastroesofágico

IDH: índice de desenvolvimento humano

EUA: Estados Unidos da América

ALDH2: aldeído desidrogenase

TIPI: Taxa de incidência padronizada por idade

HPV: vírus do papiloma humano

IMC: índice de massa corpórea

EDA: endoscopia digestiva alta

TC: tomografia computadorizada

EUS: ultrassom endoscópico

PET: tomografia por emissão de pósitrons

RNM: ressonância nuclear magnética

PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons + tomografia computadorizada

FDG: fluorodeoxiglicose

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

UICC: *Union for International Cancer Control*

TEG: Transição Esôfago-Gástrica

SAM: Serviço de Arquivo Médico

UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas

χ^2 : teste do qui-quadrado

Fisher: teste exato de Fisher

cGy: centi-Gray

AL-SARRAF: Cisplatina + 5-fluorouracil

CARBOTAXOL: Paclitaxel com a Carboplatina

SUV: *standardized uptake value*

pCR: resposta patológica completa

ECF: Epirrubicina + Cisplatina + Fluorouracil

ECX: Epirrubicina + Cisplatina + Capecitabina

HER2: receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Epidemiologia	15
1.2	Diagnóstico e Estadiamento	21
1.3	Tratamento Cirúrgico e Oncológico.....	25
2	OBJETIVO	31
3	MÉTODOS	32
3.1	Critérios de Inclusão	32
3.2	Critérios de Exclusão	32
3.3	Variáveis do Estudo	32
3.4	Grupos de Pacientes	33
3.5	Estadiamento	33
3.6	Tratamento Neoadjuvante	35
3.7	Tratamento Cirúrgico	36
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
5	RESULTADOS.....	38
6	DISCUSSÃO.....	47
7	CONCLUSÃO.....	65
8	REFERÊNCIAS.....	66
9	ANEXOS.....	76

1 INTRODUÇÃO.

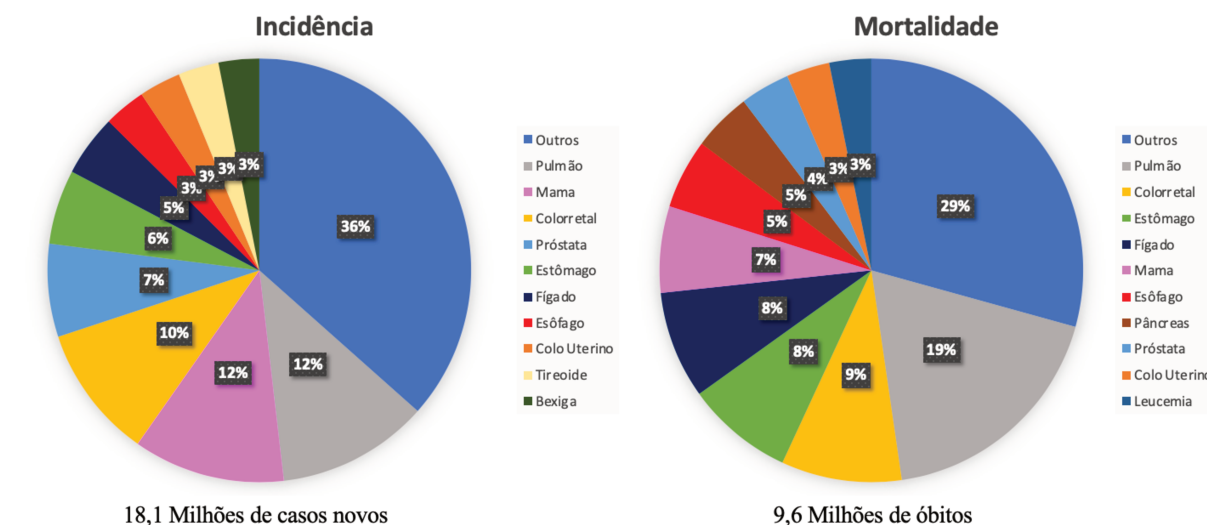
1.1.EPIDEMIOLOGIA.

O câncer de esôfago é uma das neoplasias malignas com maior taxa de mortalidade, com uma incidência crescendo rapidamente em alguns países. Pelo seu alto poder de letalidade associado a uma baixa sobrevida mesmo em doentes potencialmente tratáveis, é um câncer que merece atenção especial em políticas públicas, tanto de países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento. Esse fato deve ser levado em consideração uma vez que seus principais tipos histológicos têm fatores de risco bem estabelecidos, sendo estes modificáveis, o que tornaria a história da neoplasia de esôfago completamente diferente do cenário atual ¹.

Mesmo após a ressecção com intenção curativa, a sobrevida global em 5 anos é raramente superior a 25%, na maioria das publicações. Embora a perspectiva geral para doentes diagnosticados com câncer de esôfago tenha melhorado nos últimos trinta anos, a maioria dos doentes ainda apresenta doença avançada no momento do diagnóstico, e sua sobrevida permanece insatisfatória. No geral, mais de 30% dos doentes têm doença metastática no momento da apresentação ¹.

No mundo, segundo dados do GLOBOCAN 2018, que avaliou a incidência no mundo dos trinta e seis principais cânceres, o câncer de esôfago está em 7º lugar de novos casos, cerca de 572.034 novos casos ao ano (3,2% de todos os cânceres) e em 6º lugar em mortalidade com número de óbitos em torno de 508.585 (5,3% de todos os cânceres), o que significa que o câncer de esôfago será responsável por cerca de uma em cada vinte mortes por câncer em 2018 ² (Figura 1).

Ambos os Sexos



GLOBOCAN 2018

Figura 1. Mostra a distribuição de incidência e mortalidade para os 10 cânceres mais comuns em 2018 para ambos os sexos ².

A incidência de câncer de esôfago varia acentuadamente de um país para outro. Nos Estados Unidos, em 2018, a estimativa geral de todos os cânceres é de 1.735.350 novos casos, o que equivale a mais de 4.700 novos diagnósticos de câncer por dia. Desses dados, estima-se que do total, 17.290 sejam de neoplasia esofágica para ambos os sexos, com uma expectativa de 15.850 óbitos devidos a esta doença, sendo 12.850 só entre os homens (7º lugar entre os cânceres) ^{3,4} (Figura 2).

Estimativa de Óbito

			Homens
Pulmão e Brônquios	83.550	26%	
Próstata	29,430	9%	
Colorretal	27,390	8%	
Pâncreas	23,020	7%	
Fígado e vias biliares	20,540	6%	
Leucemia	14,270	4%	
Esôfago	12,850	4%	
Bexiga	12,520	4%	
Linfoma não-Hodgkin	11,510	4%	
Rins e pelve renal	10,010	3%	
Todos os locais	323,630	100%	

Cancer Statistics 2018

Figura 2. Mostra a estimativa de óbito dos dez principais tipos de câncer nos Estados Unidos em 2018 ³.

As maiores taxas de incidência de câncer de esôfago são observadas ao longo de dois cinturões geográficos: uma primeira do norte da China central, passando pelas repúblicas da Ásia Central até o norte do Irã, e uma segunda do leste ao sul da África. Os locais de menor incidência se encontram em regiões oeste e central da África e na América Central. O câncer de esôfago ocorre a uma taxa 20 a 30 vezes maior na China do que nos Estados Unidos, apresentando neste país uma taxa de incidência em 2018 de 307.359 (7,2% de todos os cânceres do país), com o número de óbitos esperado em torno de 283.433 (9,9% de todos os cânceres) ¹. ². Calcula-se que em 2012 houve 456.000 casos novos de câncer esofágico no mundo, sendo que 340.000 (75%) ocorreram na Ásia. Na Ásia Oriental os homens têm a maior taxa de incidência de câncer de esôfago globalmente (17 por 100.000) ^{5,6}. Apesar da alta incidência de neoplasia de esôfago nesta região, tem-se observado, nas últimas décadas um declínio importante de casos novos. Isso se deve provavelmente às mudanças de hábitos populacionais relacionados ao principal tipo histológico que acomete essa parte do globo.

No Brasil, o câncer de esôfago está apenas em 14º lugar de novos casos, ou seja, cerca de 11.405 casos novos ao ano (2% de todos os cânceres do país), mas ocupa o 9º lugar em mortalidade com número de óbitos estimado em torno de 9.761 (4% de todos os cânceres)² (Figura 3).

BRASIL - GLOBOCAN 2018									
Incidência, Mortalidade e prevalência por localização do câncer									
Câncer	Casos novos				Óbitos				Prevalência em 5 anos
	No	Posição	%	Risco	No	Posição	%	Risco	Número
Mama	85 620	1	15,3	6,78	18 442	2	7,6	1,4	262 226
Próstata	84 992	2	15,2	9,29	16 730	3	6,9	1,09	184 139
Pulmão	34 511	3	6,2	1,55	31 856	1	13,1	1,44	32 583
Cólon	27 957	4	5,0	1,20	15 344	5	6,3	0,60	66 182
Tireóide	21 470	5	3,8	0,85	1 009	24	0,41	0,04	73 766
Reto	21 139	6	3,8	0,94	8 524	10	3,5	0,34	53 856
Estômago	20 927	7	3,7	0,90	15 796	4	6,5	0,67	28 084
Colo Uterino	16 268	8	2,9	1,26	8 079	11	3,3	0,62	46 858
Bexiga	13 537	9	2,4	0,57	4 938	15	2,0	0,16	37 187
Linfoma N-H	12 887	10	2,3	0,53	5 256	14	2,2	0,21	35 060
Pâncreas	12 594	11	2,3	0,52	11 858	6	4,9	0,49	7 820
Fígado	12 463	12	2,2	0,54	11 797	7	4,8	0,51	8 879
SNC	12 304	13	2,2	0,51	10 711	8	4,4	0,46	31 084
Esôfago	11 405	14	2,0	0,52	9 761	9	4,0	0,44	10 635

Figura 3. Mostra a incidência, mortalidade e prevalência por localização do câncer no Brasil em 2018².

O câncer de esôfago envolve tipicamente malignidade que surge do epitélio, ou revestimento de superfície deste órgão. Existem vários subtipos histológicos de neoplasia de esôfago, sendo que o carcinoma espinocelular (CEC) e o adenocarcinoma (AC) representam as duas principais formas de tipos histológicos. A grande maioria dos tumores do esôfágicos é de origem maligna, sendo que apenas 0,5% deles se originam de células benignas. Os leiomiomas (tumor do músculo liso) representam menos de 10%, tendo ainda o tumor estromal gastrointestinal (GIST) como outro exemplo de neoplasia que pode ser encontrada neste órgão⁷. Sarcomas e carcinomas de células pequenas ficam restritos a menos de 1 a 2% dos casos. Em ocasiões incomuns outros carcinomas, leiomiosarcomas, carcinoides, melanomas ou linfomas podem ser diagnosticados no esôfago¹.

As características distintas entre CEC e AC podem ser identificadas com base em seus padrões de patogênese, epidemiologia, etiologia e comportamento biológico. A principal lesão precursora do CEC é a displasia epitelial, que aparece em grande parte devido a agressão crônica da mucosa esofágica. Microscopicamente, esta lesão nada mais é que o somatório de

atipias celulares. Diversos trabalhos demonstram que o CEC evolui através de uma progressão iniciada com uma displasia leve, evoluindo em uma displasia grave, chegando a um desfecho final de carcinoma invasivo. Esses tumores frequentemente se apresentam como lesões ulcerativas ou infiltrantes no epitélio esofágico, sendo mais comuns nos terços médio e superior do esôfago, mas pode acometer qualquer parte do órgão ⁸. O AC geralmente aparece como resultado da persistência do refluxo gastroesofágico patológico de regiões do esôfago distal na presença de metaplasia intestinal especializada. Desta forma, o AC respeita uma ordem evolutiva de suas alterações fenotípicas e genéticas, sendo esta sequência denominada metaplasia-displasia-neoplasia. As semelhanças entre o adenocarcinoma do esôfago e o adenocarcinoma da transição esôfago-gástrica, levaram os epidemiologistas a apresentar o adenocarcinoma nesses locais como a mesma doença. O CEC é muito parecido ao câncer de cabeça e pescoço em sua aparência e com a presença de fatores de risco similares ⁷.

Essas diferenças existentes na patogênese, epidemiologia, etiologia e comportamento biológico transformam o CEC e AC em entidades oncológicas distintas. Isso pode ser observado desde suas incidências, topografia de acometimento no próprio órgão, locais de maior prevalência ao redor do mundo, até fatores de risco desencadeantes. Uma das poucas coisas que aproximam esses dois tipos histológicos, além obviamente da origem esofágica, é o prognóstico sombrio. Ambas as doenças apresentam um baixo índice de sobrevida, com diagnósticos tardios, já com presença de doença avançada.

O CEC de esôfago é uma doença tipicamente de países em desenvolvimento, como em regiões da Ásia, África e América do Sul. Isso está muito relacionado pois nestas áreas existe um alto índice de tabagismo e alcoolismo, principais fatores de risco para esta doença ^{6, 9, 10, 11}, além de serem regiões, devido ao baixo índice de desenvolvimento humano (IDH), de consumo insatisfatório de frutas e verduras, outro fator importante na patogênese desta neoplasia ^{12, 13, 14}. Além da baixa ingestão de alguns é sabido que certos tipos de alimentos são fatores de risco importantes para o desenvolvimento de CEC de esôfago. Alimentos ricos em N-nitroso, como em vegetais em conserva, podem ser responsáveis pela presença deste composto, o qual é carcinogênico através da adição de álcalis nas cadeias de DNA das células mutantes ¹⁵. Outro fator alimentar de suma importância é a ingestão de bebidas quentes. A lesão térmica pode levar ao aparecimento do câncer de esôfago agindo de forma direta ou indireta. Processos inflamatórios juntamente com a irritação crônica da mucosa esofágica por hipertermia local podem levar a formação endógena de espécies reativas de nitrogênio e, conseqüentemente ao desenvolvimento do câncer ^{16, 17, 18}. Menos relevantes, mas também identificados como fatores de risco são a presença de patologia esofágica subjacente como a

estenose cáustica e acalasia, além da infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) ^{15, 19}.

Mais comum entre homens do que em mulheres o CEC tem uma proporção de 3:1, tem seu pico de incidência entra a 7ª e 8ª décadas de vida ^{7, 20}. Além disso apresenta uma prevalência maior entre negros em relação aos brancos, mostrando mais uma vez a importância determinante do impacto socioeconômico no desenvolvimento deste subtipo histológico.

A incidência global de adenocarcinoma esofágico foi de 0,7 por 100.000 (1,1 nos homens e 0,3 nas mulheres) e apresentou uma grande variação entre os países. Embora as maiores taxas de incidência tenham sido encontradas na Europa Setentrional e Ocidental, na América do Norte e na Oceania, as regiões com as taxas mais baixas foram a Ásia Oriental e do Sudeste e a África Subsaariana. No âmbito nacional, as taxas mais elevadas foram observadas no Reino Unido (7,2 em homens e 2,5 em mulheres), Holanda (7,1 em homens e 2,8 em mulheres), Irlanda (5,4 em homens e 2,9 em mulheres), Islândia (3,9 em homens e 2,7 em mulheres) e na Nova Zelândia (4,0 em homens e 1,5 em mulheres) ²¹.

Apesar de ainda ser o tipo histológico mais comum no mundo, a incidência de CEC de esôfago está claramente em declínio. Tal fato pode ser justificado por melhorias econômicas e na qualidade da dieta de regiões de maior risco, associado ao fato de que vários países de alta renda como Estados Unidos, Austrália, França e Reino Unido, apresentaram reduções significativas nos seus índices de tabagismo ²². Nesses mesmos países, as taxas de incidência de AC estão aumentando rapidamente em parte devido ao aumento dos fatores de risco que mais influenciam no seu aparecimento: a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), a obesidade e esôfago de Barrett. A mudança do estilo de vida ocidental, associado a uma dieta hipercalórica, levando a uma epidemia de obesos nessas regiões, aumentam o número de doentes portadores de DRGE e consequentemente do esôfago de Barrett. Apesar de relacionados, não existe uma necessidade sine qua non entre a obesidade e DRGE. Essas patologias podem agir de forma independente no surgimento do câncer esofágico. O índice de massa corpórea (IMC) elevado está associado ao adenocarcinoma esofágico mesmo na ausência de refluxo gastroesofágico ²³. Isso pode explicar, por exemplo, a diferença entre os sexos, onde existe uma discrepante incidência, com uma relação podendo chegar a 10:1 entre homens e mulheres respectivamente. Acredita-se que o padrão de obesidade masculino, onde há uma concentração de gordura abdominal possa influenciar nessas taxas, através de ação de citocinas e produtos de degradação dos adipócitos, agindo de forma direta ou indireta na carcinogênese do AC.

Existem ainda outros fatores etiológicos que podem ser destacados no aparecimento do AC de esôfago. O tabagismo, mesmo apresentando uma influência menor que no CEC, tem

papel fundamental neste contexto. E diferentemente do CEC, a abstinência do ato de fumar parecer não diminuir tanto o risco de surgimento do AC ^{22, 24, 25}.

Alguns estudos mostram também a existência de fatores protetores para o desenvolvimento do AC de esôfago. A infecção pelo H. pilory, levando a uma gastrite atrófica e diminuição do refluxo ácido ao esôfago. Além do uso de anti-inflamatórios não-hormonais e uma dieta rica em frutas e verduras ^{6, 21, 24, 25, 26}.

1.2 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

A apresentação clínica é semelhante entre o adenocarcinoma esofágico e o carcinoma espinocelular, apesar das diferenças demográficas e dos fatores de risco. Os sintomas iniciais acontecem de forma insidiosa e inespecífica. O exame físico dificilmente será contributivo, excetuando-se por sinais de emagrecimento importante ou nos casos de estádios de doença mais avançados onde há disseminação metastática a distância. O principal sintoma da neoplasia de esôfago é a disfagia progressiva. Inicialmente para alimentos sólidos, evoluindo com dificuldade de ingerir líquidos, podendo chegar até a completa obstrução do órgão, impedido a passagem de qualquer tipo de alimento. Associado a este sintoma, normalmente o paciente perde peso, tanto pela dificuldade alimentar quanto pela anorexia neoplásica. Desconforto retroesternal e pirose podem ocorrer assim como regurgitação. Tosse e expetoração podem estar relacionadas a doença avançada por fistula ou representar uma pneumonia por broncoaspiração. Outra característica de doença avançada é a presença de rouquidão que pode sugerir invasão do nervo laríngeo recorrente ou sua compressão por aumento linfonodal regional. Pode também ser notado anemia ferropriva em decorrência da perda sanguínea através do tumor. Mas sangramentos volumosos e agudos são infrequentes, e quando presentes podem representar doença avançada com invasão de aorta. Uma minoria dos cânceres de esôfago são diagnosticados de forma assintomática, acidental. Esta é uma das possibilidades de descobertas de cânceres em fase inicial já que não existe triagem endoscópica para neoplasia de esôfago, exceto doentes em vigilância portadores de esôfago de Barrett ^{27, 28, 29, 30}.

O estudo com radiografias constraídas do esôfago pode sugerir a presença de um câncer de esôfago, mas apenas a biópsia pode confirmar o diagnóstico. Diante disso, a endoscopia digestiva alta (EDA) é o exame de escolha para diagnóstico de neoplasia maligna, além de propiciar outras informações valiosas como a localização, característica e comprimento da lesão, como também a presença de complicações como fistulas e sangramentos ³¹. As lesões

podem se apresentar como estreitamento da luz, lesões vegetantes, massas ulcerosas ou massas circunferenciais. Lesões precoces podem se apresentar como placas esbranquiçadas, pequenas nodulações ou úlceras rasas.

Uma vez feito o diagnóstico de câncer de esôfago, o paciente deve ser estadiado. Independentemente da histologia, entre 50 e 80% dos doentes com câncer de esôfago apresentam doença incurável, localmente avançada, irresssecável ou metastática ³². Os locais mais comuns de metástases à distância em doentes com câncer de esôfago são fígado, pulmões, ossos e glândulas supra-renais ³³. Os adenocarcinomas metastatizam mais frequentemente para os locais intra-abdominais (fígado, peritônio), enquanto as metástases dos CEC são geralmente intratorácicas. No entanto, muitos outros locais são descritos, incluindo metástases cutâneas, musculares e cerebrais. A sobrevida livre de doença é possível em apenas alguns desses doentes, enquanto o tratamento paliativo é o que resta para a maioria. Assim, a seleção apropriada de doentes para tratamento paliativo, quimiorradioterapia, quimioterapia perioperatória ou cirurgia/ terapia endoscópica sozinha depende muito da avaliação pré-operatória precisa do estágio da doença ²⁷.

O estadiamento clínico é baseado em exames de imagem, e dependem diretamente da capacidade de cada método de fornecer informações precisas, devendo-se a interpretação dos resultados levar em consideração os pontos fortes e as limitações do exame escolhido. Atualmente, o método mais utilizado para avaliação tanto da invasão locorregional, quanto de metástases à distância é a tomografia computadorizada (TC) das regiões cervical, torácica e abdominal. Mesmo sendo largamente utilizado, a TC tem valor limitado, com baixa sensibilidade para diagnóstico de doença de linfonodos celíacos, assim como para diferenciação de profundidade e invasão da lesão. Seus critérios clínicos para o envolvimento de linfonodos malignos são amplamente baseados em critérios de tamanho inespecíficos. Segundo alguns autores, métodos como o ultrassom endoscópico (EUS) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) podem oferecer uma acurácia e uma sensibilidade maiores para avaliação de invasão locorregional e para diagnóstico de metástase a distância, respectivamente ³⁴. Infelizmente, por se tratar de métodos caros, estão indisponíveis na maioria dos serviços. Sendo assim o EUS fica restrito para estadiamento de casos em que existe a possibilidade de ressecção endoscópica ou em doentes em que há dúvida de comprometimento linfonodal para seleção ou não de neoadjuvância pré-operatória. Até o momento, existem poucos estudos sobre a aplicação de ressonância nuclear magnética (RNM) no estadiamento do câncer de esôfago. Resultados promissores foram relatados principalmente por apresentarem uma precisão aceitável nas avaliações do T e do N tumoral. Entretanto, estudos maiores precisam ser realizados antes da

introdução dessa técnica na via diagnóstica padrão do câncer de esôfago, para entender se a RNM poderia mudar seu gerenciamento e substituir testes mais caros ou invasivos, como PET-CT ou EUS ³⁵.

O PET é uma modalidade de estadiamento não invasiva, mais sensível que a TC com contraste ou EUS para a detecção de metástases distantes. Uma grande desvantagem do exame PET para a avaliação do local primário e das metástases nodais é a sua baixa resolução espacial. Isso pode dificultar a localização anatômica da captação de fluorodeoxiglicose (FDG) ³⁵. Essa limitação foi significativamente reduzida pelo uso de imagens do PET com a tomografia integradas (PET-CT). As varreduras do PET-CT são mais sensíveis que as TCs com contraste isoladamente para detectar doenças metastáticas ³³. A adição do PET-CT no pré-operatório à avaliação do estadiamento pré-tratamento pode resultar em uma mudança no manejo (geralmente evitando cirurgias desnecessárias) em até 20% dos doentes com câncer de esôfago ²⁷. Alguns estudos mostram que a medida do valor de captação padronizado (SUV), que reflete a atividade metabólica do tumor, no PET-CT também pode servir como fator prognóstico, sendo que tumores mais captantes têm pior desfecho. Já na avaliação do acometimento dos linfonodos regionais, este exame se mostrou limitado, principalmente pela alta captação tumoral próxima desses linfonodos, não permitindo uma boa discriminação ^{33, 36, 37, 38}.

A EUS é a técnica mais precisa para estadiamento locorregional de câncer invasivo de esôfago. As taxas de sensibilidade e especificidade do EUS para a avaliação correta do estágio T são de 81 a 92 e 94 a 97 por cento, respectivamente; e em geral, a EUS tem melhor desempenho com doença avançada (por exemplo, T4) do que com doença precoce (por exemplo, T1) ³⁹. Apesar desta afirmação, este exame é imprescindível na avaliação e conduta do tumor inicial, além de ter uma limitação na passagem em tumores maiores, estenosantes, comuns nas neoplasias mais avançadas ³⁵. A ultrassonografia endoscópica aumentou a precisão das avaliações do status linfonodal e é relatada como tendo 70 a 80% de precisão. Apesar de não apresentar uma sensibilidade tão mais elevada que outras modalidades (42% para a EUS, 35% para a TC e 35% para a PET), tem boa especificidade, chegando a 92%. A adição de aspiração por agulha fina a este método, melhora de forma significativa a sensibilidade deste método para o estadiamento linfonodal, causando grande impacto na tomada de decisão, principalmente para cânceres em estágio inicial, onde a presença de N+ torna este tratamento contra-indicado ^{28, 36, 39, 40}.

A parede posterior da traquéia e brônquios principais está em contato próximo com o esôfago e não oferece barreira à extensão do tumor. A invasão desta via é, portanto, uma via comum de disseminação extraesofágica no câncer do esôfago. Como a invasão

traqueobrônquica geralmente indica que a ressecção curativa não pode ser realizada, é fundamental determinar se essa disseminação ocorreu. Neste sentido, temos a broncoscopia para análise do estadiamento desta invasão. Este exame está indicado em doentes com lesões ao nível da carina ou acima dela ⁴¹. A acurácia geral da broncoscopia para provar ou excluir a invasão traqueobrônquica nos doentes portadores de neoplasia de esôfago é em média de 95,8%. O valor preditivo positivo da EUS na sugestão de possível invasão é de cerca de 50%, enquanto a sensibilidade da TC no diagnóstico de comprometimento das vias aéreas foi de 62,5% e a especificidade de 73,1% ⁴². No nosso serviço é rotina realização de broncoscopia para todas as lesões de esôfagos cervicais e torácicos médio e superior. Para carcinomas de células escamosas cervicais (CEC), recomenda-se também laringoscopia flexível para avaliar a disseminação local da doença e também pelo risco aumentado de tumor síncrono e metacrônico em doentes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço ^{27, 28}.

O sistema de estadiamento TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da Union for International Cancer Control (UICC) é utilizado universalmente, servindo de embasamento para estadiamento e tratamento do câncer de esôfago. São julgadas clinicamente (cTNM) com base nos estudos de imagem, com informações histológicas mínimas. Isso tem como objetivo central que a avaliação pré-operatória seja o mais fidedigna possível com os achados da peça cirúrgica (pTNM). Apesar da importância do grau histológico no agrupamento de estágios orientado por dados, os processos anatômicos e de consenso eliminaram o grau do estadiamento clínico, ficando como direcionadores o tamanho (T) do tumor, o acometimentos dos linfonodos (N) e a presença ou não de metástases (M) ^{39, 43}.

Na classificação de estadiamento TNM da 7ª Edição (2010) ⁴⁴, independentemente da histologia, os tumores que surgem no esôfago cervical, torácico e abdominal, bem como aqueles que surgem na transição esôfago-gástrica (TEG) e se estendem nos 5 cm proximais do estômago, eram classificados e encarados como câncer de esôfago (incluindo Siewert tipo I, II e III). Todos os outros tumores com um epicentro no estômago > 5 cm da TEG ou aqueles dentro dos 5 cm proximais sem extensão no esôfago são encenados como câncer gástrico. Já na 8ª Edição, lançada em 2017, os tumores envolvendo a TEG com o epicentro do tumor não mais de 2 cm no estômago proximal são encarados como câncer de esôfago. Em contraste, os tumores TEG com seu epicentro localizado a mais de 2 cm no estômago proximal são vistos como câncer de estômago, assim como todos os cânceres de cárdia que não envolvam a TEG, mesmo que estejam dentro de 2 cm da transição. Outras diferenças destas edições encontram-se primeiro no fato em que a primeira levava em consideração dados de doentes submetidos apenas esofagectomias, sem análise prognóstica dos doentes submetidos a quimioterapia ou

radioterapia neoadjuvantes, tratamentos estes, corriqueiros na atualidade, e que mudam o prognóstico e classificação dos doentes. Em segundo, na nova edição existe uma diferenciação entre os tipos histológicos, além do surgimento da graduação (G) de diferenciação do tumor ⁴⁰.

A necessidade de laparoscopia diagnóstica para doentes que parecem ter carcinomas esofágicos ou de transição esôfago-gástrica (TEG), Siewert II e III, potencialmente ressecáveis é controversa e não há consenso sobre esse assunto por parte de grupos de especialistas. Muitos advogam o seu uso em caso de tumores na TEG, localmente avançados (T3 e T4), sem sinais de irressecabilidade e que não mostraram em outros métodos de imagem sinais de doença à distância ²⁷.

O prognóstico do câncer de esôfago está fortemente associado com seu estadiamento. A presença de metástase linfonodal ocorre precocemente devido aos vasos linfáticos esofágicos estarem localizados na lamina própria, em contraste com outros órgãos do aparelho digestivo, onde se localizam abaixo da muscular da mucosa. Dados sugerem que o envolvimento linfonodal tem maior importância prognóstica do que a localização do tumor. Esta informação tem maior valor quando se fala de peça cirúrgica pós neoadjuvância, levando em consideração que este tratamento diminui o número de linfonodos acometidos ^{2, 27, 34, 42, 45}.

1.3 TRATAMENTO CIRÚRGICO E ONCOLÓGICO.

Por se tratar de uma neoplasia de alta letalidade, tendo em vista seu diagnóstico tardio na maioria dos casos, associado às peculiaridades inerentes ao câncer esofágico, como a disseminação rápida aos tecidos adjacentes, como sua localização próxima de estruturas “nobres”, como coração e pulmão, o tratamento deste tipo de tumor sempre foi um desafio. A tentativa de tratamento curativo é frustra, com índices de sobrevida no primeiro, terceiro e quinto anos não passando de 34,7%, 14,4% e 9,2% respectivamente ²³. Diante de um cenário tão sombrio, diversas são as tentativas e modalidades terapêuticas, iniciando desde a cirurgia como tratamento exclusivo, passando por terapias complementares de neoadjuvância e adjuvância, chegando ao não menos importante e muito frequente, tratamento paliativo.

A base do tratamento curativo do câncer de esôfago é o tratamento cirúrgico. Seja ela usada sozinha, ou inserida em uma terapia multimodal. O tratamento cirúrgico como monoterapia tem sido um desafio no câncer de esôfago. Normalmente no momento do diagnóstico cerca de 30 a 40% dos doentes têm doença ressecável. Daqueles encaminhados para o tratamento cirúrgico, a sobrevida em cinco anos, utilizando apenas esta estratégia, podem

chegar a no máximo 50% em alguns estudos, estando em sua maioria girando em torno de 15 a 20% ^{46, 47}. Além de poder tratar poucos doentes, já que a grande maioria se apresenta em um estágio avançado, a cirurgia proposta é de alta morbidade e ainda com índices de mortalidade que assustam mesmo com a evolução dos procedimentos cirúrgicos nas últimas décadas. A esofagectomia é uma operação tecnicamente difícil e a taxa de complicações é alta devido aos desafios anatômicos do procedimento. O tratamento cirúrgico é independente da histologia e a escolha da abordagem depende de muitos fatores, incluindo: localização do tumor, comprimento, extensão submucosa e aderência às estruturas circundantes, o tipo ou extensão da linfadenectomia desejada, o canal a ser usado para restaurar a continuidade gastrointestinal, refluxo biliar pós-operatório e principalmente preferência e experiência do cirurgião.

Os procedimentos de esofagectomia transhiatal, Cirurgia de Ivor-Lewis (com acessos transtorácico e abdominal) e esofagectomia em três campos (cervical, torácico e abdominal) são as opções mais comumente realizadas. Na Ásia, utiliza-se muito a esofagectomia de três campos associada a uma linfadenectomia estendida (três campos: cervical, torácico e abdominal), diferentemente do ocidente onde a linfadenectomia torácica e abdominal superior são suficientes para seja alcançado o objetivo oncológico. Embora a interposição gástrica seja mais frequentemente usada como canal para reconstrução após esofagectomia, o jejuno ou o cólon também podem ser usados.

Cada técnica apresenta vantagens e desvantagens. A técnica transhiatal difundida pelo Prof. Dr. Walter Henrique Pinotti, onde o esôfago é dissecado e retirado por via transmediastinal através de duas incisões, uma abdominal e uma cervical lateral esquerda, tem uma grande vantagem de ser menos mórbida e com menos complicações que outras técnicas, mas apresenta as desvantagens de realizar uma linfadenectomia menos extensa, além da dificuldade de ressecção de tumores mais proximais. Por conta disto, essa técnica é atualmente mais indicada em tumores distais ^{48, 49, 50, 51}.

A esofagectomia em dois campos (Ivor-Lewis) apresenta uma melhor linfadenectomia torácica, já que nesta técnica se utiliza a toracotomia lateral direita, além de uma laparotomia. Mas o fato de não realizar o acesso cervical a anastomose é feita intra-torácica, levando a possibilidade de complicações graves com a mediastinite em caso de fístula anastomótica ^{48, 52}.

Já na esofagectomia em três campos (McKeown) são realizadas três abordagens: uma cervical lateral esquerda, uma torácica lateral direita e uma laparotomia. Nesta cirurgia, permite-se ao cirurgião uma linfadenectomia completa em dois campos, torácico e o abdominal, além de uma anastomose cervical, a qual em caso de fístula, terá um gerenciamento mais

simples e menos mórbido que uma sutura torácica. Outras vantagens incluem menor incidência de refluxo, margem de ressecção proximal mais extensa e localização fora dos pontos de radiação, se administrado no pré-operatório ⁵³.

Nas últimas décadas, com o objetivo de diminuir as complicações pós-operatórias, além de melhorar os resultados oncológicos, com linfadenectomias mais amplas, a cirurgia minimamente invasiva, através da videolaparoscopia e da robótica, tem se tornado cada vez mais comum nos grandes centros de cirurgia esofágica. Modalidades híbridas, com parte da cirurgia sendo videoassistida e outra parte sendo realizada de modo convencional tem também demonstrado ótimos resultados com menos complicações pulmonares no pós-operatório e resultados oncológicos semelhantes em comparação com a cirurgia aberta. Embora os dados sugiram benefício potencial para uma abordagem minimamente invasiva total da esofagectomia, eles não são suficientes para concluir que essa é uma abordagem padrão ⁴⁸.

Independentemente da escolha da abordagem cirúrgica, umas em menor, outras em maior grau, podem deflagrar complicações pós-operatórias. Pelo porte cirúrgico, pelas características inerentes aos doentes portadores de neoplasia esofágica, a maioria deles idosos e/ ou tabagistas e etilistas, a morbidade pós-operatória não chega a ser algo incomum. Entre as principais complicações, àquelas que são mais frequentes são as pleuropulmonares e as deiscências de anastomoses. Ambas, se não forem bem avaliadas e tratadas podem evoluir para quadros infecciosos graves levando o doente à óbito.

O estadiamento preciso do pré-tratamento orienta as decisões de gerenciamento multidisciplinares, incluindo uma ressecção cirúrgica isolada. Esta é indicada em doentes com lesões clínicas T1N0M0 e T2N0M0, ou seja, tumores que não atravessam mais que a muscular própria. Lesões em estadio clínico mais avançado devem ser tratadas com terapia multimodular, mas ainda assim a cirurgia tem papel fundamental no processo de cura ^{41, 47, 48}. Situação de exceção, e que ainda gera muito debate são os doentes que apresentam resposta completa ao tratamento neoadjuvante. Alguns estudos onde os doentes com resposta patológica completa foram acompanhados, mostravam viabilidade nesta conduta, ficando a cirurgia reservada como forma de terapia de resgate. Apesar disto, essa conduta ainda é tida como temerária pela grande maioria, visto que, ainda não existe nenhum exame complementar, seja a ultrassonografia endoscópica, seja o PET-CT, que de maneira confiável, garanta a ausência de células tumorais em uma lesão esofágica submetida previamente a quimiorradioterapia. Desta forma, ainda é recomendado, mesmo nos doentes com aparente resposta completa no reestadiamento após neoadjuvância, sejam submetidos à ressecção cirúrgica ⁴⁷.

O tratamento oncológico do câncer de esôfago tem sofrido uma evolução nos

últimos quinze anos. O baixo índice de cura com o tratamento locorregional exclusivo com a cirurgia, fez com que, ao longo desses anos fossem incluídos tratamento multimodais, como a quimioterapia e a radioterapia.

Antes das novas medicações quimioterápicas, a radioterapia era usada muitas vezes também como a única forma de tratamento, tendo demonstrado em alguns estudos, resultados semelhantes aos da cirurgia. Este dado animador não foi levado a frente perante as melhores respostas alcançadas pela quimio e radioterapia concomitantes, ficando a radiação como modalidade definitiva, reservada para doentes irresssecáveis e para aqueles que não podem receber quimioterapia ^{54, 55, 56, 57, 58, 59, 60}.

Diversos ensaios clínicos e meta-análises têm demonstrado a melhor sobrevida dos doentes submetidos a neoadjuvância com quimioradioterapia ^{55, 61, 62}. A inclusão da quimioterapia sistêmica nos esquemas de tratamento com multimodalidade, para controlar a doença micrometastática distante e melhorar os efeitos da radiação local através de seu efeito radiossensibilizador, fez com que essa prática virasse rotina, com o intuito principalmente de citorredução e diminuição do estadiamento ^{63, 64}. Outra vantagem demonstrada neste tipo de abordagem, encontra-se no fato de com a citorredução e a consequente diminuição tumoral, o doente se alimenta melhor, apresentando-se em um estado nutricional mais adequado para um possível procedimento cirúrgico, além da melhorar a qualidade de vida pelo menor índice de disfagia decorrente da ‘desobstrução esofágica’ ^{58, 60}.

Apesar dos diversos relatos de vantagens do tratamento neoadjuvante, seu uso não é isento de fatores adversos. Podem-se destacar como um dos grandes empecilhos os efeitos tóxicos diretos da radio e quimioterapia. A leucopenia é de longe o principal efeito adverso. Mas podemos citar também a esofagite, a anemia, além dos efeitos mais gerais como náuseas e vômitos. Todos esses sintomas, dependendo da gravidade, podem fazer com que o tratamento neoadjuvante seja interrompido, atrasando ainda mais o tratamento cirúrgico. Ainda dentro dos aspectos negativos, a quimioradioterapia, pode de forma indireta, aumentar as complicações intra e pós-operatórias, como aumento do edema e fibrose do mediastino, dificultando desta forma o procedimento cirúrgico, além de apresentar um maior número de complicações pulmonares e aumento do índice de fístulas pós-operatórias ⁶⁵.

Ainda que seja usada quase que de forma consensual nos diversos serviços espalhados pelo mundo, ainda existe uma discussão sobre o real benefício da neoadjuvância no tratamento do câncer esofágico. É notório as diversas vantagens adquiridas, como as acima citadas, principalmente quando comparado a outros tipos de tratamento realizados em conjunto ou de forma isolada. Existe um maior índice de ressecções R0, além da possibilidade da resposta

completa à terapia neoadjuvante, ou seja, ausência completa de células tumorais na peça cirúrgica ^{46, 66, 67, 68}. Mas tudo isso nem sempre é refletido nos principais desfechos objetivados nos estudos e na prática clínica: maiores sobrevidas global e livre de doença ^{63, 65, 69, 70, 71}.

Nesse contexto, tem-se dado extrema importância à resposta completa alcançada após a quimiorradioterapia, tendo em vista que estudos mostram que esses doentes têm uma sobrevida livre de recidiva maior, além de melhor qualidade de vida em seu seguimento ^{59, 62, 64, 66}. Infelizmente ainda não é possível a identificação de quais são os doentes que apresentam uma maior probabilidade de responder bem a esses tratamentos, fazendo com que a todos seja indicado ao tratamento neoadjuvante ⁷².

Apesar da diferença histológica entre os tumores e prováveis diferenças no comportamento e evolução da doença, devido a falta de dados, tanto o carcinoma espinocelular como o adenocarcinoma são tratados, na maioria dos lugares, de forma semelhante, pelo menos no seu início. Essa diferença pode ser notada inclusive em suas respostas ao tratamento trimodal preconizado na atualidade. Estudos mostram uma melhor resposta do CEC de esôfago à neoadjuvância em comparação ao adenocarcinoma, principalmente em seu comportamento frente à radioterapia ^{54, 66, 73}. Esta observação fez-se questionar o uso da radiação concomitante à quimioterapia no adenocarcinoma. Outro ponto onde pode ser observado na disparidade das doenças relacionadas às complicações pós-operatórias, onde tem-se visto um índice de desfecho negativos em maior número em doentes portadores de CEC tratado com neoadjuvância, a despeito de sua melhor resposta a esta terapia ^{46, 48, 74}.

Apesar das discordâncias entre os estudos e existência de múltiplas possibilidades terapêuticas, existem condutas preconizadas e seguidas na maioria dos grandes serviços que tratam neoplasia esofágica. A cirurgia está indicada como primeira linha de tratamento nos doentes com estadiamento clínico de T1N0, sendo particularizados nestes casos a ressecção endoscópica. A neoadjuvância é considerada dispensável, em alguns centros, para doentes classificados como T2N0, mas sendo este caso ainda controverso. Nos doentes com invasão de toda a parede (T3) com ou sem comprometimento linfonodal regional e em casos individualizados de lesões com invasão de estruturas vizinhas (T4a), o tratamento mais indicado é a abordagem trimodal, com quimiorradioterapia neoadjuvante seguido da cirurgia. Essas indicações contemplam todos doentes sem critérios de irresssecabilidade e com condições clínicas para realização do procedimento cirúrgico ⁴¹. Aos doentes que cursam com resposta completa à neoadjuvância, ainda se trata de um assunto controverso, existindo alguns estudos que mostram que a sobrevida destes é semelhante aos que são submetidos à cirurgia, podendo-se tomar conduta conservadora, pesando o risco cirúrgico em doentes mais debilitados ⁷³. Mas

também existem relatos onde o índice de recidiva é maior dos doentes que não passam pela esofagectomia ⁷².

O tempo estabelecido para realização da cirurgia após a neoadjuvância não é um consenso. Foi estabelecido aleatoriamente um período entre cinco e sete semanas, pensando na recuperação do estado inflamatório da quimiorradioterapia, desta forma não realizando um procedimento cirúrgico precocemente, nem retardando muito está espera a fim de minimizar a possibilidade do processo fibrótico crônico causado por essa terapia. Alguns estudos mais recentes sugerem uma melhor resposta e um menor índice de complicações quando retardado esse período ^{47, 70}.

Baseado no exposto acima e tendo em vista as múltiplas possibilidades de tratamentos oncológicos atualmente existentes, entretanto pensando-se principalmente nos doentes candidatos a uma possibilidade de cura, analisar os resultados e sobrevida dos respondedores e não-respondedores ao tratamento neoadjuvante associado ao tratamento cirúrgico, bem como suas características clínicas, poderão nos dar informações que sirvam de parâmetros para inferir quais serão os verdadeiramente candidatos a quimiorradioterapia pré-operatória.

2. OBJETIVO.

O objetivo principal do presente trabalho de pesquisa foi comparar tanto o resultado de sobrevida global como da sobrevida livre de doença entre os doentes não-respondedores e os respondedores submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante e que realizaram esofagectomia por carcinoma espinocelular do esôfago no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, entre o período de 2005 a 2012.

Como objetivos secundários, este trabalho procurou comparar as demais variáveis estudadas, entre os grupos: características de cada doente (idade, sexo e raça), o local do tumor, o estadiamento, a avaliação histológica, a resposta à neoadjuvância, às modalidades de tratamento, as complicações pós-operatórias e o seguimento. Além disso, avaliar a sobrevida em relação aos quimioterápicos neoadjuvantes utilizados.

3. MÉTODOS.

Trata-se de um estudo retrospectivo de revisão de prontuários médicos, existentes no Serviço de Arquivo Médico (SAM) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Foram incluídos na pesquisa os doentes submetidos a esofagectomia pelo Grupo de Cirurgia de Esôfago/Estômago/Duodeno da Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo, do Departamento de Cirurgia, no período de 2005 a 2012. Este período compreende entre o início do tratamento trimodal para carcinoma espinocelular do esôfago (neoadjuvância com quimioterapia + radioterapia, seguido de cirurgia) em 2005 até o período de seguimento de cinco anos após a data da cirurgia (2012).

3.1.CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.

- I) Doentes com neoplasia de esôfago submetidos à esofagectomia no Hospital de Clínicas da UNICAMP;
- II) Exame histopatológico mostrando carcinoma espinocelular;
- III) Localização tumoral nos terços médio e inferior do esôfago;
- IV) Doentes submetidos a neoadjuvância com quimio e radioterapia no pré-operatório.

3.2.CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.

- I) Doentes com prontuários não localizados ou com dados incompletos;
- II) Doentes que realizaram tratamento cirúrgico ou neoadjuvante em outro serviço;
- III) Doentes que fizeram apenas quimioterapia ou apenas radioterapia neoadjuvantes;
- IV) Exame histopatológico de adenocarcinoma.

3.3.VARIÁVEIS DO ESTUDO.

As variáveis coletadas para o estudo foram as características de cada doente (idade, sexo e raça), o local do tumor, o estadiamento, a avaliação histológica, a resposta à neoadjuvância, as modalidades de tratamento, as complicações pós-operatórias e o seguimento.

3.4. GRUPOS DE PACIENTES.

O total inicial de prontuários pesquisados foi de 63, sendo que, aplicados os critérios de exclusão já referidos anteriormente, tem-se:

- a) 1 doente excluído do estudo por apresentar tipo histológico de Adenocarcinoma;
- b) 2 doentes excluídos do estudo por falta de informação no prontuário;
- c) 4 doentes excluídos do estudo por neoadjuvância fora do padrão do estudo (2 fizeram neoadjuvância em outros hospitais; 1 fez apenas radioterapia, sendo feita em outro hospital e 1 doente não fez neoadjuvância).

Sendo assim, a casuística final desse estudo foi de 56 (N) doentes, assim agrupados:

- a) Respondedores: 19 doentes (33,9%), que tiveram resposta patológica completa (ypT0 ypN0)
- b) Não-respondedores: 37 doentes (66,1%), que não tiveram resposta patológica completa (ypT0 ypN0)

3.5. ESTADIAMENTO.

O estadiamento clínico foi baseado em dados coletados da história clínica/ exame físico descritos em prontuário, associado a exames de EDA e Tomografia Computadorizada de Abdome e Tórax (exames como EUS e PET-CT não estavam disponíveis). Já o estadiamento patológico do câncer esofágico baseou-se em todos os casos nos achados patológicos da peça cirúrgica, segundo os critérios da classificação TNM para CEC de esôfago, recomendados pela UICC ⁴⁰:

Tumor primário (T):

Tx – tumor não pode ser avaliado.

T0 – ausência de tumor.

Tis – carcinoma *in situ*.

T1 – tumor invade lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa.

T1a – tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa.

T1b – tumor invade submucosa.

T2 – tumor invade a muscular própria.

T3 – tumor invade a adventícia.

T4 – tumor invade estruturas adjacentes.

T4a – tumor invade pleura, pericárdio ou diafragma.

T4b – tumor invade outras estruturas adjacentes como a traquéia, a aorta, corpo vertebral, etc.

Linfonodos regionais (N):

Nx – não podem ser avaliados.

N0 – não há evidência de metástase linfonodal.

N1 – metástase linfonodal presente de 1 a 2 linfonodos.

N2 – metástase linfonodal presente de 3 a 6 linfonodos.

N3 – metástase linfonodal presente em mais de 7 linfonodos.

Metástases a distância (M):

Mx – não podem ser avaliadas.

M0 – não há evidência de metástase a distância.

M1 – Metástase a distância presente.

Grau Histológico (G):

GX – grau histológico não pode ser avaliado.

G1 – bem diferenciado.

G2 – moderadamente diferenciado.

G3 – pouco diferenciado.

G4 – indiferenciado.

O agrupamento dos critérios TNM para CEC de esôfago e da UICC permite a classificação do câncer de esôfago em nove estádios, a seguir (Tabela 1):

Tabela 1. Mostra o Estadiamento TNM⁴⁰

Estádio	T	N	M	G	Localização do tumor
0	Tis	N0	M0	1, X	Qualquer
IA	T1	N0	M0	1, X	Qualquer
IB	T1	N0	M0	2 – 3	Qualquer
	T2 – T3	N0	M0	1, X	Inferior, X
IIA	T2 – T3	N0	M0	1, X	Superior e Médio
	T2 – T3	N0	M0	2 – 3	Qualquer
IIB	T2 – T3	N0	M0	2 – 3	Qualquer
	T1 – T2	N1	M0	Qualquer	Qualquer
IIIA	T1 – T2	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T3	N1	M0	Qualquer	Qualquer
	T4a	N0	M0	Qualquer	Qualquer
IIIB	T3	N2	M0	Qualquer	Qualquer
IIIC	T4a	N1 – 2	M0	Qualquer	Qualquer
	T4b	Qualquer	M0	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	N3	M0	Qualquer	Qualquer
IV	Qualquer	Qualquer	M1	Qualquer	Qualquer

3.6. TRATAMENTO NEOADJUVANTE.

O tratamento radioterápico foi realizado no Serviço de Radioterapia do Hospital de Clínicas da UNICAMP. A dose de radiação total variou entre 4400 a 5400 cGY, divididos em 25 a 30 sessões de 180 cGY/dia.

O tratamento quimioterápico foi também realizado no Serviço de Oncologia Clínica

do Hospital de Clínicas da UNICAMP, baseado em dois esquemas terapêuticos:

- a) Um a dois ciclos de cisplatina, sendo o segundo ciclo administrado 21 dias após o primeiro ciclo (75 mg/m^2 entre D1 ou D4) associado ou não a 5-fluorouracil (1000 mg/m^2 em infusão contínua em D1 a D5).
- b) Paclitaxel juntamente com a Carboplatina, ambas as medicações sendo administradas nos dias 1, 8, 15, 22 e 29. A dose do Paclitaxel foi de 50 mg/m^2 . Já a dose da carboplatina foi calculada com a dose absoluta a ser dada multiplicando-se a área corporal abaixo da curva alvo pela taxa de filtração glomerular do paciente somado a 25.

A resposta tumoral à terapêutica neo-adjuvante foi avaliada com o estudo anátomo-patológico da peça cirúrgica, estabelecendo-se dois possíveis achados:

- a) Respondedores: resposta completa aos tratamentos neo-adjuvantes, quando não foram encontradas células tumorais na avaliação anátomo-patológica da peça cirúrgica.
- b) Não-respondedores: ausência de resposta tumoral ou resposta parcial aos tratamentos neo-adjuvantes, quando foram achados neoplasia ou focos residuais de células tumorais na avaliação anátomo-patológica da peça cirúrgica;

3.7. TRATAMENTO CIRÚRGICO.

Todos os doentes foram operados pela mesma equipe de cirurgiões, obedecendo a mesma padronização.

O tratamento cirúrgico em todos os casos foi realizado entre 30 e 60 dias após o término da neoadjuvância.

A técnica cirúrgica utilizada foi a esofagectomia subtotal transhiatal com cervicotomia lateral esquerda associada a laparotomia. A reconstrução do trânsito alimentar foi feita por meio da confecção do tubo gástrico isoperistáltico e anastomose esôfago-gástrica cervical. Todos os doentes foram submetidos a jejunostomia à Stamm, para suporte nutricional enteral precoce no pós-operatório.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.

A idade dos doentes calculada e considerada para descrição das amostras estudadas foi a idade do paciente na data da cirurgia, ou seja, a data da cirurgia subtraída da data do nascimento do paciente.

A sobrevida dos doentes foi calculada subtraindo-se a data de óbito da data da cirurgia. Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e mediana.

Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado (χ^2) e, quando necessário, o teste exato de Fisher. Para comparação das variáveis numéricas foi utilizado o teste de Mann-whitney.

Para avaliação da sobrevida em relação a resposta ao tratamento e ao quimioterápico foi utilizada a análise de regressão COX.

O nível de significância adotado para o estudo foi de 5%.

Para análise estatística foram utilizados os seguintes programas computacionais: The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4. SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, USA.

Aprovação do Comitê de Ética.

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, registrado sob número 1.612.155.

5. RESULTADOS.

As características dos 56 doentes incluídos nesse estudo são descritos nas Tabelas 2, 3 e 4, a seguir:

Tabela 2. Mostra a frequência quanto a raça.

Raça	Frequência	%
Branco	45	80,36
Pardo	11	19,64
Negro	0	0

Tabela 3. Mostra a frequência quanto ao sexo.

Sexo	Frequência	%
Masculino	48	85,71
Feminino	8	14,29

Tabela 4. Mostra a análise descritiva da idade (em anos) e tempo de sobrevida (em meses).

	N	Média	Mediana	D.P.	Mín	Máx
Idade	56	55,23	54	8,12	40	68
Tempo de Sobrevida	56	32,34	12,48	37,16	0,07	133,04

A análise da variável idade (idade ajustada) pelo teste qui-quadrado mostrou $p=0,514$. Portanto, não houve diferença significativa nesta variável nos dois grupos estudados (Tabela 5).

Tabela 5. Mostra a análise entre os grupos da variável idade (idade ajustada).

Idade Ajustada	Não-respondedores	Respondedores	Total
0	20 (54,05%)	12 (63,16%)	32
1	17 (45,95%)	7 (36,84 %)	24
Total	37	19	56

As complicações pós-operatórias são mostradas na Tabela 6 a seguir:

Tabela 6. Mostra a frequência das complicações pós-operatórias.

Complicação	Frequência	
Drenagem de tórax	45	80,36%
Broncopneumonia	21	37,50%
Estenose de Anastomose	15	26,79%
Fístula anastomótica	13	23,21%
Óbito peri-operatório	6	10,71%
Hemorragia	3	5,36%
Complicações Cardiovasculares	2	3,57%
ITU (Infecção do Trato Urinário)	1	1,79%

Ao ser utilizado o teste do qui-quadrado (χ^2) e o teste exato de Fisher para a comparação das complicações pós-operatórias entre os grupos de respondedores e não-respondedores, obteve-se: a) para hemorragia: $p=1,000$ (Fisher); b) para fístula anastomótica: $p=0,7449$ (Fisher); c) para estenose de anastomose: $p=0,4875$ (χ^2); d) para drenagem de tórax: $p=1,0000$ (Fisher); e) para broncopneumonia: $p=0,5119$ (χ^2); f) para complicações cardiológicas: $p=0,5435$ (Fisher); g) para óbito perioperatório: $p=0,3971$ (Fisher). Portanto, não houve diferenças significativas para nenhuma das complicações pós-operatórias entre os dois grupos (Tabela 7). Não foi possível a realização de comparação estatística na complicação infecção do trato urinário devido ao pequeno número de casos, sendo identificado apenas um caso no grupo dos respondedores.

Tabela 7. Mostra a prevalência das complicações pós-operatórias entre os grupos de respondedores e não-respondedores.

Complicações		Não-respondedores	Respondedores
Hemorragia	Não	35 (94,59%)	18 (94,74%)
	Sim	2 (5,41%)	1 (5,26%)
Fístula	Não	29 (78,38%)	14 (73,68%)
	Sim	8 (21,62%)	5 (26,32%)
Estenose	Não	26 (70,27%)	15 (78,95%)
	Sim	11 (29,73%)	4 (21,05%)
Drenagem de tórax	Não	7 (18,92%)	4 (21,05%)
	Sim	30 (81,08%)	15 (78,95%)
Broncopneumonia	Não	22 (59,46%)	13 (68,42%)
	Sim	15 (40,54%)	6 (31,58%)
ITU	Não	37 (100%)	18 (94,74%)
	Sim	0 (0%)	1 (5,26%)
Complicações Cardíacas	Não	35 (94,59%)	19 (100%)
	Sim	2 (5,41%)	0 (0%)
Óbito Perioperatório	Não	34 (91,89%)	16 (84,21%)
	Sim	3 (8,11%)	3 (15,79%)

A Tabela 8, a seguir, mostra os óbitos peri-operatórios (até 30 dias no pós-operatório):

Tabela 8. Mostra as etiologias dos óbitos peri-operatórios nos grupos.

Nº	HC	Grupo	Motivo do óbito
1	01.10.09.88-1	Respondedores	Sepse de foco abdominal
2	09.65.21-8		Broncopneumonia
3	92.66.75-0		Fístula peritoneopleural
4	01.09.08.74-3	Não-respondedores	Broncopneumonia
5	01.11.79.26-0		Broncopneumonia
6	67.96.96-8		Edema agudo de pulmão

Em relação ao estadiamento anátomo-patológico das peças cirúrgicas, foram observados os seguintes resultados, apresentados nas Tabelas 9 e 10.

Tabela 9. Mostra as prevalências do T, do N, M e G nas peças cirúrgicas (observação: M=0 no estadiamento clínico pré-operatório).

Estadiamento		Frequência	%
T	0	21	38,89
	2	14	25,93
	3	19	35,19
N	0	35	62,50
	1	10	17,86
	2	9	16,07
	3	2	3,57
M	0	56	100
	1	0	0
Grau	1	2	3,57
	2	43	76,79
	3	11	19,64

Tabela 10. Mostra o estágio dos doentes conforme análise histopatológica das peças cirúrgicas (observação: M=0 no estadiamento clínico pré-operatório).

Estádio	Frequência	%
0	19	33,93
IA	2	3,57
IB	5	8,93
IIA	9	16,07
IIB	6	10,71
IIIA	9	16,07
IIIB	4	7,14
IIIC	2	3,57

Na Tabela 11 a seguir, destaca-se a localização do tumor no esôfago (terços médio ou distal):

Tabela 11. Mostra a frequência da localização tumoral no esôfago.

Localização do Tumor	Frequência	
Terço médio	36	64,29%
Terço distal	20	35,71%

A Tabela 12 a seguir descreve a presença ou não de recidiva total da neoplasia de esôfago nos doentes, no período de estudo:

Tabela 12. Mostra a presença ou não da recidiva tumoral

Recidiva	Frequência	
Sim	20	35,71%
Não	36	64,29%

Ao ser utilizado o teste do qui-quadrado (χ^2) para a comparação da localização e da recidiva tumoral entre os grupos de respondedores e não respondedores, não foi observado diferença estatisticamente significativa, com $p=0,1008$ (Tabela 13).

Tabela 13. Mostra a recidiva tumoral entre os grupos respondedores e não respondedores

Recidiva	Não-respondedores	Respondedores
Não	21 (56,76%)	15 (78,95%)
Sim	16 (43,24%)	4 (21,05%)

As recidivas foram observadas nos mais diversos locais, sendo em alguns doentes, em mais de uma localização. Dos vinte doentes que apresentaram recidiva, dois não tinham especificação nos prontuários do exato local da recidiva. Os dados dos demais doentes estão expostos na Tabela 14, a seguir:

Tabela 14. Mostra os locais de recidiva tumoral e a frequência em que ocorreram.

Locais das recidivas	Frequência
Pulmonar	5
Tubo gástrico	5
Linfonodos cervicais	4
Fígado	2
Óssea	2
Cerebral	2
Pericárdio	1
Traqueal	1
Linfonodos abdominais	1

O tratamento radioterápico variou entre as doses de 4400 e 5400 cGY, sendo utilizadas 4 dosagens totais diferentes: 4400 cGY, 4500 cGY, 5040 cGY e 5400 cGY. A Tabela 15 mostra a frequência e a comparação entre as diferentes doses totais de radiação utilizadas e a resposta patológica como não respondedores e respondedores.

Tabela 15. Mostra a comparação entre as diferentes doses totais de radiação utilizadas e a resposta patológica como não respondedores e respondedores.

Dose Total	Não-respondedores	Respondedores	Total
4400 cGY	1	0	1
4500 cGY	20	7	27
5040 cGY	15	12	27
5400 cGY	1	0	1
Total	37	19	56

Neste estudo foram utilizados dois esquemas terapêuticos de neoadjuvância: um baseado em Cisplatina + 5-fluorouracil (AL-SARRAF) e o outro baseado no conjunto do Paclitaxel com a Carboplatina (CARBOTAXOL). A utilização de um ou de outro se deu baseado na evolução temporal do tratamento conforme expostos em estudos randomizados (47). A exceção foi um doente que recusou o esquema AL-SARRAF, padrão na época, sendo este submetido ao esquema Paclitaxel + Carboplatina. A frequência de utilização de cada plano terapêutico é exposta na Tabela 16.

Tabela 16. Mostra a frequência de utilização de cada esquema terapêutico.

Neoadjuvância	Frequência	
AL-SARRAF	39	69,64%
Paclitaxel + Carboplatina	17	30,36%

A análise estatística com o qui-quadro (χ^2) e teste exato de Fischer, comparando os esquemas quimioterápicos utilizados e a resposta patológica (respondedores e não respondedores) mostra $p=0,0473$ ($p<0,05$). Portanto, foi observado uma resposta patológica completa (respondedores) significante estatisticamente para o grupo que fez uso do esquema terapêutico com Paclitaxel + Carboplastina (Tabela 17).

Tabela 17. Mostra a comparação entre os esquemas terapêuticos quimioterápicos neoadjuvantes utilizados e a resposta patológica como não respondedores e respondedores.

Neoadjuvância	Não-respondedores	Respondedores
AL-SARRAF	29 (78,38%)	10 (52,63%)
Paclitaxel + Carboplastina	8 (21,62%)	9 (47,37%)

O tempo seguimento dos doentes incluídos nessa pesquisa foi entre 2005 até 2012, para que todos tivessem um seguimento de no mínimo cinco anos, com o objetivo principal de avaliar a sobrevida neste período. Assim sendo, considerando a sobrevida de cinco anos de seguimento tardio, foram obtidos os seguintes resultados entre os grupos respondedores e não respondedores (Tabela 18):

Tabela 18. Mostra a sobrevida entre os grupos de respondedores e não respondedores.

Sobrevida	Não-respondedores	Respondedores
< 5 anos	30 (81,08%)	11 (57,90%)
> 5 anos	7 (18,92%)	8 (42,10%)

Comparando os esquemas neoadjuvantes empregados com a sobrevida em 5 anos, foram obtidos os resultados a seguir (Tabela 19):

Tabela 19. Mostra a sobrevida em 5 anos, comparada com o esquema quimioterápico neoadjuvante utilizado.

Sobrevida	AL-SARRAF	Paclitaxel + Carboplatina
< 5 anos	29 (74,36%)	12 (70,59%)
> 5 anos	10 (25,64%)	5 (29,41%)

Ao se utilizar o estimador de Kaplan-Meier para as curvas de sobrevida, obteve-se a seguinte figura a seguir (Figura 4):

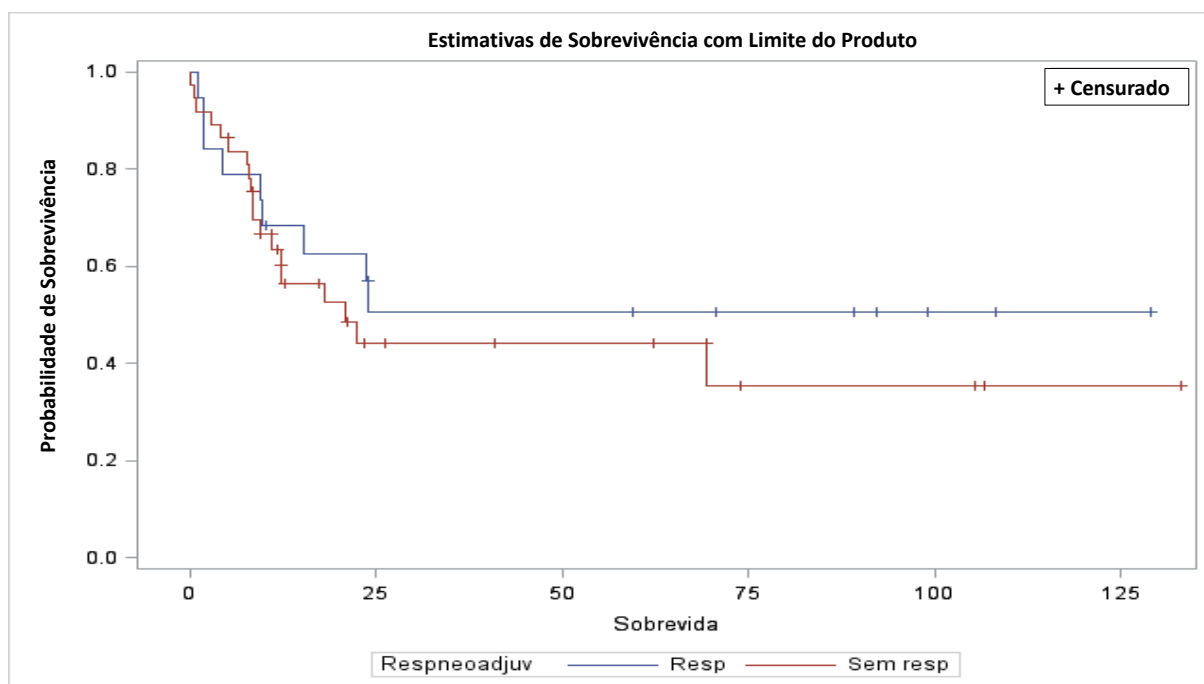


Figura 4. Mostra a curva Kaplan-Meier de sobrevida para os grupos de respondedores e não respondedores.

A análise estatística da sobrevida global dos grupos, mostrou um $p = 0,4614$ ($p > 0,005$). As censuras que constam das curvas representam o tempo de seguimento dos doentes. O início das respectivas curvas (momento zero do gráfico) representa a data da cirurgia dos doentes, sendo que a queda da curva representa o óbito e a censura representa o tempo de seguimento. Portanto, a análise comparativa detalhada para grupos pareados para a sobrevida global é mostrado na Tabela 20:

Tabela 20. Mostra a análise da sobrevida global entre os grupos de respondedores e não respondedores.

Variável	N	Categoria	Valor p	HR	IC 95%
Resposta neoadjuvante	56	Não respondedores x respondedores	0,4614	1,351	0,607-3,007

Assim, considerando-se os dois grupos, nota-se que não há diferença estatisticamente significativa entre o grupo com resposta patológica completa e o grupo sem resposta completa ($p=0,4614$, $p > 0,005$).

Apesar de haver uma maior resposta completa do Paclitaxel + Carboplatina em comparação ao tratamento com o AL-SARRAF, a análise estatística da sobrevida em relação a estas terapias neoadjuvantes, mostrou um $p=0,1918$ ($p>0,005$), assim, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 21 e Figura 5).

Tabela 21. Mostra a sobrevida global entre os grupos conforme os esquemas quimioterápicos neoadjuvantes utilizados.

Variável	N	Categoria	Valor p	HR	IC 95%
Tratamento neoadjuvante	56	AL-SARRAF x	0,1918	1,825	0,738-4,513
		Paclitaxel + Carboplatina			

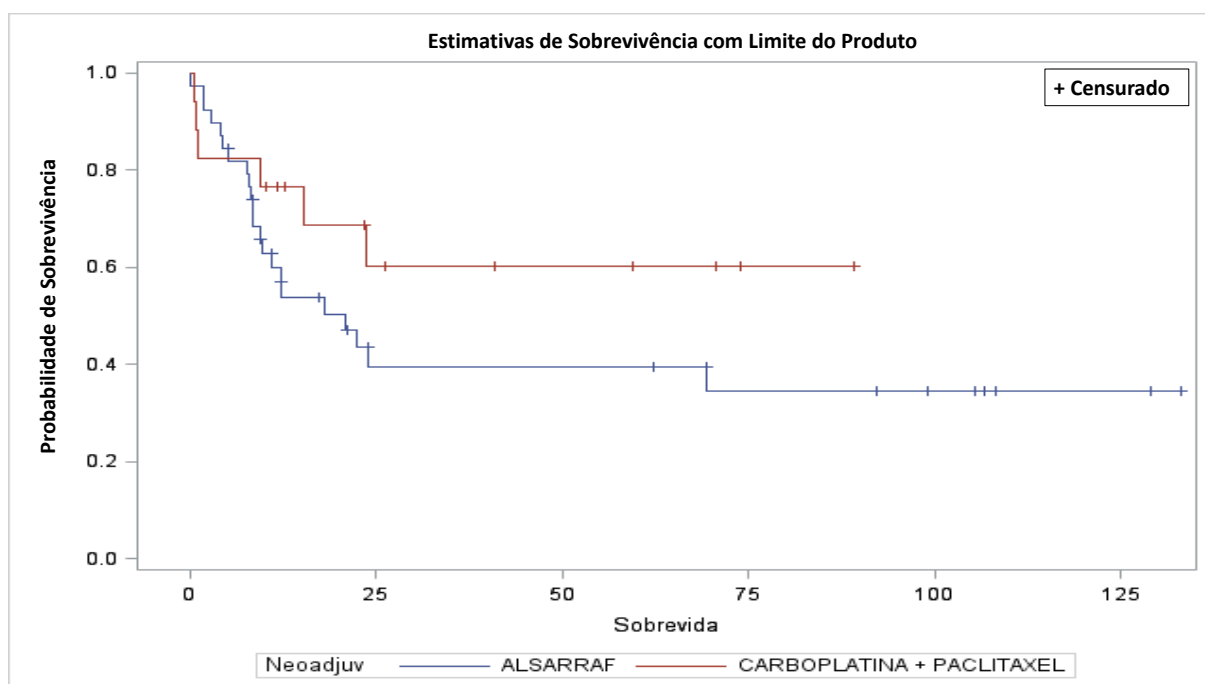


Figura 5. Mostra a curva de sobrevida para os grupos conforme os esquemas quimioterápicos neoadjuvantes utilizados.

6. DISCUSSÃO.

O câncer de esôfago não é uma das neoplasias mais comuns, estando apenas na sétima colocação no mundo, tendo uma posição de menor destaque no Brasil, onde em termos de incidência, ocupa apenas a décima quarta colocação. Mas ainda assim, ganha muito destaque por ser um câncer altamente letal, onde a sobrevida na maioria dos estudos não chega a 30% em 5 anos ^{1, 2}. Independentemente dos avanços tecnológicos, principalmente no âmbito cirúrgico e da terapia intensiva, essa neoplasia não apresentou uma melhora significativa nos seus índices de sobrevida. Seu tratamento sempre foi primordialmente cirúrgico. Entretanto, diante de números tão ruins, nos últimos anos, várias terapias alternativas foram acrescentadas. Foram diversas tentativas entre radioterapia exclusiva, radioterapia neoadjuvante, quimioterapia exclusiva ou neoadjuvante, quimioterapia de indução, quimiorradioterapia exclusiva. E definitivamente, o mais estudado e conseqüentemente mais utilizado foi o tratamento trimodal: quimiorradioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia. Mesmo com uma melhora nos índices, esses resultados não se refletiram em todos os estudos, com resultados conflitantes ^{58, 75}.

Thomas *et al.* ⁴⁶ em 1996 realizaram um trabalho prospectivo e randomizado onde foram comparados dois grupos: cirurgia de forma isolada x radioquimioterapia associado à cirurgia. Os doentes submetidos à terapia multimodal receberam 2 ciclos de quimioterapia nas semanas 1 e 6 com 5-fluorouracil e cisplatina, concomitantemente com radioterapia na dosagem de 40 Gy, administrada em 15 frações durante um dia, por três semanas. Esses doentes foram levados à cirurgia após tratamento neoadjuvante. O outro grupo foi levado à cirurgia sem tratamento neoadjuvante prévio. Foram estudados 113 doentes, onde 58 destes alocados no grupo de tratamento multimodal e 55 submetidos ao tratamento cirúrgico isolado. Dos 58 doentes do grupo multimodalidade 55 foram levados à cirurgia, e destes, 23 doentes (42%) apresentavam nódulos ou metástase positiva no momento da cirurgia. Em comparação com 45 dos 55 doentes (82%) submetidos apenas a cirurgia ($p=0,001$). 25% dos doentes submetidos a neoadjuvância tiveram resposta completa, conforme estudos anatomopatológicos. A sobrevida mediana dos doentes submetidos à terapia multimodal foi de 16 meses, em comparação com 11 meses para os doentes submetidos apenas ao tratamento cirúrgico ($p=0,01$). No acompanhamento de um, dois e três anos, a sobrevida dos doentes submetidos à terapia multimodal foi de 52, 37 e 32 por cento, respectivamente, enquanto que o do grupo de monoterapia foi de 44, 26 e 6n por cento, respectivamente, com uma vantagem a favor da terapia multimodal alcançando significância em três anos ($p=0,01$). Os autores deste estudo

concluíram que o tratamento multimodal é superior à cirurgia isolada para doentes com adenocarcinoma ressecável do esôfago.

Bosset *et al.* ⁶⁵, em 1997, realizaram um estudo multicêntrico e randomizado comparando quimiorradioterapia pré-operatória seguida de cirurgia com cirurgia isolada em doentes com câncer de células escamosas nos estágios I e II do esôfago. A terapia neoadjuvante pré-operatória consistiu em dois cursos de uma semana cada um com 80 mg/m² de cisplatina administrada de 0 a 2 dias antes do primeiro dia de radioterapia; sendo a radioterapia realizada na dose de 18,5 Gy administrada em cinco frações de 3,7 Gy cada. A cirurgia foi realizada imediatamente após a randomização no grupo designado para o tratamento isolado e duas a quatro semanas após a conclusão de quimiorradioterapia pré-operatória no grupo multimodal. Um total de 282 doentes foram incluídos no estudo, sendo que 139 foram designados apenas para cirurgia e 143 para terapia combinada. Com um tempo de seguimento médio de 55,2 meses, não foi observada diferença significante na sobrevida global, com uma sobrevida mediana de 18,6 meses para ambos os grupos. Comparando-se ambos os grupos, o grupo submetido a neoadjuvância seguido de cirurgia teve uma sobrevida livre de doença mais longa ($p=0,003$), um intervalo mais longo livre de doença ($p=0,01$), uma taxa mais baixa de óbitos devido ao câncer ($p=0,002$) e maior frequência de ressecção curativa ($p=0,017$). No entanto, este mesmo grupo apresentou mais óbitos pós-operatórios ($p=0,012$) em relação aos doentes levados diretamente ao procedimento cirúrgico. Seus autores concluíram que a quimiorradioterapia pré-operatória não melhorou a sobrevida global, mas prolongou a sobrevida livre de doença e a sobrevida livre de doença local dos doentes portadores de CEC de esôfago.

Bancewicz *et al.* ⁷⁶, em 2002, realizaram um trabalho que visavam avaliar os efeitos quimioterápicos pré-operatória na sobrevida global, na disfagia e no *status performance* nesse grupo de doentes. Foram alocados no estudo 802 doentes previamente não tratados com câncer esofágico ressecável de qualquer tipo histológico, tratados com dois ciclos de 4 dias, com 3 semanas de intervalo, de cisplatina 80 mg/m² por infusão durante 4 h mais 5-fluorouracil 1000 mg/m² diariamente por infusão contínua por 4 dias seguidos de ressecção cirúrgica (grupo SC, $n = 400$) ou ressecção isolada (grupo C, $n = 402$). A radioterapia foi administrada em todos pacientes independentemente do grupo que realizou quimioterapia ou o grupo que realizou apenas cirurgia. O desfecho primário avaliado foi o tempo de sobrevida. Foi obtida uma ressecção completa em 233 (60%) de 390 doentes do grupo SC avaliados e 215 (54%) em 397 doentes do grupo C ($p<0,0001$). Dentre as complicações pós-operatórias foram identificadas em 146 (41%) doentes do grupo SC e 161 (42%) no grupo C. A sobrevida global foi melhor no

grupo SC (razão de risco 0,79; IC95% 0,67-0,93; $p=0,004$). A sobrevida mediana foi de 512 dias (16,8 meses) no grupo SC, em comparação com 405 dias (13,3 meses) no grupo C (diferença 107 dias; IC95% 30-196), e as taxas de sobrevida em 2 anos foram 43 % e 34% (diferença 9%; 3-14). Os autores concluíram que dois ciclos de cisplatina e 5-fluorouracil no pré-operatório melhoram a sobrevida sem eventos adversos graves adicionais no tratamento de doentes com câncer esofágico ressecável.

Lee *et al.*⁶³ em 2004, realizaram um estudo prospectivo randomizado controlado comparando o tratamento cirúrgico isolado (CS) com quimiorradioterapia concomitante seguida de cirurgia (QRT-C) para carcinoma espinocelular ressecável do esôfago (CEC). Cento e um doentes com CEC esofágico em estágio II / III foram alocados na pesquisa para receber CS (50 doentes) ou QRT-C (51 doentes). A quimiorradioterapia (QRT) consistiu em cisplatina 60 mg/m² no dia 1, 5-fluorouracil (5-FU) 1000 mg/m² nos dias 2-5, cisplatina 60 mg/m² no dia 22 combinado com terapia de radiação (45,6 Gy, 1,2 Gy nos dias 1 a 28). A cirurgia foi realizada 3-4 semanas após a conclusão da neoadjuvância. Três ciclos adicionais de quimioterapia (cisplatina 60 mg/m² no dia 1, 5-FU 1000 mg/m² nos dias 2-5 a cada 4 semanas) foram feitos após a esofagectomia para doentes com doença responsiva à QRT. Houve resposta clínica foi de 86%, com uma taxa de 21% de resposta completa (RC). A resposta completa patológica (RC) foi alcançada em 43% [intervalo de confiança de 95% (IC) 27–59] dos doentes submetidos à cirurgia após a QRT. A sobrevida global média (SG) foi de 27,3 meses no grupo CS e de 28,2 meses no grupo QRT-C ($p = 0,69$) após um acompanhamento médio de 25 meses. A sobrevida livre de doença (SLD) em 2 anos foi de 51% no grupo CS e 49% no grupo QRT-C ($p=0,93$). Este estudo, que foi estatisticamente desenvolvido para detectar uma diferença relativamente grande na taxa de sobrevida em 2 anos de 30% a 50% com 80% de potência, foi interrompido na análise interina devido à inesperada alta taxa de abandono da esofagectomia (31%) e taxa de falha locorregional excessiva resultante no braço QRT-C (22% versus 12%, $p=0,31$), embora não tenha sido estatisticamente significativo. Seus autores concluíram que embora a QRT pré-operatória tenha induzido alta resposta clínica e patológica, não houve benefício estatisticamente significativo na SG e SLD.

O estudo CALBG 9781⁷³, realizado em 2008, consistiu em um estudo prospectivo e randomizado que recrutou 56 doentes entre outubro de 1997 e março de 2000 com o objetivo de comparar a sobrevida, a resposta e os padrões de falha da terapia trimodal com a esofagectomia isolada em doentes com câncer de esôfago não metastático. Os doentes foram divididos aleatoriamente em esofagectomia isolada ou tratamento multimodal neoadjuvante com cisplatina 100 mg/m² e 5-fluorouracil 1.000 mg/m²/dia por 4 dias nas semanas 1 e 5

concomitantes à radioterapia (50,4 Gy total: 1,8 Gy/fração por 5,6 semanas) seguido de esofagectomia. Trinta doentes foram alocados para terapia trimodalidade e 26 foram destinados para cirurgia isolada. O tempo de seguimento médio foi de 6 anos. A análise final mostrou uma sobrevida mediana de 4,48 x 1,79 anos a favor da terapia com trimodalidade ($p=0,002$). A sobrevida em cinco anos foi de 39% (IC 95%, 21% a 57%) *versus* 16% (IC 95%, 5% a 33%) a favor da terapia trimodal. Os autores deste estudo concluíram que os resultados refletem uma vantagem de sobrevida a longo prazo com o uso de quimiorradioterapia neoadjuvantes seguidas de cirurgia no tratamento do câncer de esôfago e apoiam que a terapia de trimodalidade possa ser usada como padrão de tratamento destes doentes.

Sjoquist *et al.*⁶⁹, em 2011, em sua segunda metanálise sobre o assunto, compararam tanto a quimioterapia neoadjuvante com a quimiorradioterapia neoadjuvante, como ambas à cirurgia isolada. Apenas estudos randomizados foram incluídos com restrição a artigos da língua inglesa. Utilizaram taxas de risco publicadas (TR), se disponíveis, ou estimativas de outros dados de sobrevivência. Ao todo foram incluídos 17 estudos da meta-análise anterior e mais sete estudos adicionais. Desse total 12 estudos foram comparações de quimiorradioterapia neoadjuvante *versus* cirurgia isoladamente ($n=1854$), nove comparações de quimioterapia neoadjuvante *versus* cirurgia isoladamente ($n=1981$) e duas compararam quimiorradioterapia neoadjuvante com quimioterapia neoadjuvante ($n=194$), todos se referindo a doentes com carcinoma esofágico ressecável. Além disso, foi incluído um estudo fatorial onde acrescentaram ao estudo duas comparações e sendo acrescentado nas análises de quimiorradioterapia neoadjuvante ($n=78$) e quimioterapia neoadjuvante ($n=81$). A análise total continha 4188 doentes. Esta meta-análise atualizada contém cerca de 3500 eventos em comparação com cerca de 2230 na meta-análise anterior (aumento estimado de 57%). A TR para mortalidade por todas as causas da quimiorradioterapia neoadjuvante foi de 0,88 (IC 95% 0,70-0,88; $p<0,0001$) e a TR apenas para carcinoma espinocelular foi de 0,80 (0,68-0,93; $p=0,004$) e para adenocarcinoma apenas 0,75 (0,59-0,75; $p=0,02$). A TR para mortalidade por todas as causas para quimioterapia neoadjuvante foi de 0,87 (0,89-0,66; $p=0,005$); a TR apenas para carcinoma espinocelular foi de 0,92 (0,81-1,44; $p=0,18$) e para adenocarcinoma apenas 0,83 (0,71-0,55; $p=0,11$). A TR para a comparação indireta geral da mortalidade por todas as causas para quimiorradioterapia neoadjuvante *versus* quimioterapia neoadjuvante foi de 0,88 (0,76-1,01; $p=0,07$). Esta metanálise atualizada forneceu fortes evidências dos benefícios de elevação da sobrevida nos grupos submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante ou quimioterapia em relação à cirurgia isolada. Mas não foi estabelecida uma clara vantagem da quimiorradioterapia neoadjuvante sobre a quimioterapia neoadjuvante.

O estudo CROSS ⁶¹, em 2012, comparando os tratamentos de quimiorradioterapia seguida de cirurgia, com a cirurgia isolada, foi um dos estudos mais impactantes a favor da neoadjuvância. Neste trabalho prospectivo e randomizado, foram incluídos doentes com tumores ressecáveis tratados com cirurgia isolada ou doentes submetidos a administração semanal de carboplatina (doses tituladas para atingir uma área abaixo da curva de 2 mg/ml/minuto) e paclitaxel (50 mg/m²) por 5 semanas e radioterapia concomitante (41,4 Gy em 23 frações, 5 dias por semana), seguida de cirurgia. De março de 2004 a dezembro de 2008, foram incluídos no trabalho 368 doentes, dos quais 366 fizeram parte da análise final: 275 (75%) tinham adenocarcinoma, 84 (23%) tinham carcinoma espinocelular e 7 (2%) tinham carcinoma indiferenciado. Dos 366 doentes, 178 foram randomizados no grupo que realizou quimiorradioterapia seguida de cirurgia e 188 designados para cirurgia isoladamente. A ressecção R0 foi alcançada em 92% dos doentes no grupo quimiorradioterapia-cirurgia versus 69% no grupo cirurgia (p<0,001). A resposta completa patológica foi observada em 47 de 161 doentes (29%) submetidos à cirurgia após quimiorradioterapia. As complicações pós-operatórias foram semelhantes nos dois grupos de tratamento e a mortalidade hospitalar foi de 4% em ambos. A sobrevida global média foi de 49,4 meses no grupo de quimiorradioterapia e cirurgia, contra 24,0 meses no grupo de cirurgia. A sobrevida global foi significativamente melhor no grupo quimiorradioterapia-cirurgia (taxa de risco de 0,657; intervalo de confiança de 95%, 0,495 a 0,871; p=0,003).

Yang *et al.* ⁷⁷, em 2018, realizaram um estudo onde procuraram comparar a sobrevida e a segurança da quimiorradioterapia neoadjuvante (QRTN) mais a cirurgia com a cirurgia isolada em doentes com carcinoma espinocelular (CEC) de esôfago localmente avançado. De junho de 2007 a dezembro de 2014, 451 doentes com CEC, com o estadiamento clínico de T1-4N1M0 / T4N0M0, foram randomizados em dois grupos: um QRTN mais cirurgia (grupo QRC; n=224) e o outro cirurgia isolada (grupo C; n=227). No grupo QRC, os doentes receberam vinorelbina 25 mg/m² nos dias 1 e 8 e cisplatina 75 mg/m² no dia 1 ou 25 mg/m² IV nos dias 1 a 4 a cada 3 semanas por dois ciclos, com dose total de radiação simultânea de 40,0 Gy administrada em 20 frações de 2,0 Gy em 5 dias por semana. Nos dois grupos, os doentes foram submetidos à esofagectomia por McKeown ou Ivor Lewis. O principal desfecho avaliado foi a sobrevivência global. A resposta completa patológica alcançada foi de 43,2% no grupo QRC. Em uma comparação com o grupo C, o grupo QRC teve uma taxa de ressecção R0 mais alta (98,4% v 91,2%; p=0,002), uma melhor sobrevida global mediana (100,1 meses v 66,5 meses; taxa de risco 0,71; IC 95%, 0,53 a 0,96) ; p=0,025) e uma sobrevida livre de doença prolongada (100,1 meses v 41,7 meses; taxa de risco 0,58; IC95%, 0,43 a 0,78; p<0,001). Os

autores deste estudo mostraram que o QRTN mais cirurgia melhora a sobrevida em comparação a cirurgia isolada entre doentes portadores de CEC localmente avançado.

Mesmo que nem todos os estudos mostrem resultados estatisticamente significantes com relação a sobrevida e tempo livre de doença, na comparação do tratamento cirúrgico isolado em relação à neoadjuvância seguido de cirurgia, este ainda é considerado o tratamento padrão para o câncer de esôfago localmente avançado. Uma de suas grandes vantagens reside na diminuição do tamanho do tumor, com possível combate a disseminação à distância, além da destruição de micrometástases linfonodais que passaram despercebidas no estadiamento clínico. Tal *downstage* pode chegar ao ponto onde existe a erradicação completa da neoplasia primária, alcançando desta forma a resposta completa ao tratamento. A grande importância deste cenário de completo desaparecimento do tumor na peça cirúrgica ressecada reside no fato que a maioria dos trabalhos publicados demonstram que doentes que alcançam a resposta completa ao tratamento neoadjuvante, têm melhores desfechos clínicos dentre eles, maior sobrevida global e maior tempo livre de doença ^{78, 79}.

Berger *et al.* ⁸⁰, em 2005, avaliaram doentes submetidos à esofagectomia pós quimiorradioterapia (QRT) neoadjuvante entre janeiro de 1994 e dezembro de 2002 de um único centro. Análises univariadas e multivariadas foram realizadas usando os modelos de log-rank e riscos proporcionais de Cox, e as curvas de sobrevivência foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. Foram alocados no estudo 171 doentes com câncer invasivo, sendo que 131 (77%) foram submetidos a QRT pré-operatório. A idade média desses doentes foi de 60 anos, e a maioria deles era do sexo masculino (85%). A sobrevida global mediana (SG) foi de 33 meses, e a taxa de 5 anos de SG foi de 26%. A QRT por indução foi associada a uma taxa de sobrevida em 33% em 5 anos, em comparação com 11% na cirurgia isolada ($p=0,43$). Os doentes com estágio inferior ao estágio patológico 0 ou I (resposta patológica completa ou parcial) tiveram uma SG melhor e melhor sobrevida livre de doença (SLD) em comparação com aqueles doentes que não apresentaram resposta patológica completa ($p=0,022$). Além desses dados, a capacidade de realizar uma ressecção R0 foi um fator significativo para SG e SLD ($n=130$; $P<0,01$ e $P<0,02$, respectivamente). A conclusão dos autores deste estudo foi que a resposta patológica à QRT e a capacidade de realizar uma ressecção R0 estão intimamente ligados a uma sobrevida significativamente melhor em doentes com carcinoma de esôfago.

Donahue *et al.* ⁸¹, em 2009, analisou o resultado de uma única instituição onde o tratamento trimodal é o padrão para câncer de esôfago. De janeiro de 1998 a dezembro de 2003, todos os doentes receberam quimiorradioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia foram avaliados quanto à mortalidade operatória, morbidade, sobrevida a longo prazo e fatores que afetam a

sobrevida. O estadiamento realizado foi baseado em tomografia computadorizada e ultrassonografia endoscópica. Foram alocados no estudo 162 doentes (142 homens, 20 mulheres) e a idade média foi de 61 anos (variação de 22 a 81 anos). Foram identificados 143 doentes portando adenocarcinoma e 19 doentes com carcinoma espinocelular. O estágio clínico pré-tratamento foi II em 28 doentes (17%), III em 111 (68%) e IV (M1a) em 23 (14%). A esofagogastrectomia por Ivor Lewis foi o procedimento mais comum, ocorrendo em 132 doentes. A mortalidade operatória foi de 4,9%, já a morbidade foi de 37%. A resposta patológica completa foi alcançada em 42 doentes (26%), quase completa em 27 (17%), parcial em 88 (54%) e irressecável em 5 (3%). Em 5 anos a sobrevida para doentes com resposta geral, resposta completa, resposta quase completa e resposta parcial foi de 34%, 55%, 27% e 27%, respectivamente ($p=0,013$). Naqueles doentes onde os linfonodos estavam livres de metástases apresentaram melhor sobrevida global e livre de doença em comparação com doentes com linfonodos positivos ($p<0,019$). Os autores deste estudo concluíram que doentes com resposta patológica completa à neoadjuvância melhoraram significativamente a sobrevida a longo prazo em comparação aos doentes que apresentaram respostas patológicas quase completas e parciais.

Meredith *et al.*⁸², em 2010, avaliaram a relação entre a resposta patológica à terapia neoadjuvante (TNA) e o quanto de benefício em relação a sobrevida global e livre de doença este tipo de resposta traria aos doentes com câncer de esôfago. Utilizando um banco de dados sobre esta neoplasia, identificaram doentes submetidos à esofagectomia entre 1994 e 2008. A resposta patológica foi denotada como completa (pCR), parcial (pPR) e não resposta (NR). Os dados clínicos e patológicos foram comparados usando o exato de *qui-quadrado* e Fisher, quando apropriado, enquanto as estimativas de Kaplan-Meier foram usadas para análise de sobrevida. Um total de 347 doentes foram submetidos à esofagectomia isolada e 262 (75,5%) foram tratados com TNA, com uma idade média de 66 anos (28 a 86 anos), com acompanhamento médio de 20 meses (1 a 177 meses). De todos pacientes avaliados 106 (40,5%) doentes exibiram pCR, 95 (36,3%) com pPR e 61 (23,3%) com NR. A taxa de ressecções R0 foi maior entre pCR (100%) em comparação com 94,7% em pPR ($P = 0,02$) e 87,5% em NR ($p=0,0007$). Houve 15 (14,2%) recidivas no pCR, 22 (23,7%) no pPR e 17 (28,8%) no NR ($P = 0,04$). Àqueles doentes que apresentaram pCR tiveram sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos e sobrevida global (SG) de 52% e 52%, respectivamente, em comparação com 36% e 38% com pPR e 22% e 19% em NR ($p=0,0001$, $p=0,0001$). Os autores deste estudo concluíram que doentes tratados com terapia neoadjuvante que atingem a resposta patológica completa têm uma taxa mais alta de ressecções R0, menos recorrências e melhora da SG e SLD em 5 anos.

Scheer *et al.*⁸³, em 2010, realizaram uma revisão abrangente da literatura para obter uma análise conjunta dos dados brutos de sobrevivência e quantificar o benefício de sobrevida da resposta patológica completa (pCR) *versus* doença residual na esofagectomia. Foram revisados um total de 22 artigos. Os dados avaliados foram os de sobrevida global, comparando os doentes que apresentaram resposta patológica completa (pCR) *versus* aqueles com doença residual após esofagectomia. Estes dados foram coletados e analisados por meio de uma análise do *qui-quadrado*. O benefício de sobrevivência relativo e absoluto de alcançar a pCR foi calculado e analisado. Além da sobrevida global, também foram analisados os tempos médios de sobrevivência. A sobrevida global dos doentes com pCR em 2, 3 e 5 anos foi de 93,1%, 75,0% e 50,0%, respectivamente, enquanto 36,8%, 29,0% e 22,6% nos doentes com tumor residual ($p < 0,025$). O benefício médio de sobrevida relativa do pCR nestes mesmos períodos de 2, 3 e 5 anos foi de 2,05, 2,35 e 2,84, respectivamente. O benefício médio absoluto de sobrevida da pCR foi de 35,66%, 33,79% e 33,20%, respectivamente. O tempo médio de sobrevida para doentes com pCR foi significativamente maior do que naqueles com tumor residual ($p = 0,011$). Esta revisão concluiu que nos cânceres de esôfago e da transição esôfago-gástricagastroesofágico, a resposta patológica completa parece aumentar significativamente a sobrevida global em doentes submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante.

Sabendo-se que os respondedores completos têm uma possibilidade de sobrevida maior, chegando ao ponto até de se questionar o procedimento cirúrgico posterior à neoadjuvância, uma das grandes questões do tratamento do câncer de esôfago hoje é definir quem são os doentes ou quais são os fatores que predizem a resposta completa ao tratamento, mesmo antes dele ser estabelecido. Isso levaria a uma individualização da terapia, fazendo com que doentes que teoricamente não responderão ao tratamento neoadjuvante, sejam levados diretamente à cirurgia, não perdendo tempo, nem se sujeitando a modalidades terapêuticas que não são inertes a complicações⁸⁴. Diversos são os fatores possíveis e diversos são os estudos que tentam demonstrar significância estatística, desde marcadores tumorais, até o nível de hemoglobina durante a terapia neoadjuvante⁸⁵. Dentre eles, o papel do valor do SUV (*standardized uptake value*) no PET-CT pré-tratamento tem sido bastante estudado, mas nenhum trabalho mostrou que esse parâmetro tenha uma confiabilidade suficiente para que possa ser usado como padrão^{86, 87}. Outros fatores, esses com melhor resultado comparativo, são o estadiamento inicial do tumor e o tamanho da lesão. Ambos mostraram relação inversa com resposta a neoadjuvância, apresentando bons resultados quanto menores fossem ao diagnóstico^{88, 89, 90}. A vigilância ativa de lesões que teoricamente apresentaram remissão completa após o tratamento clínico prévio seria uma possibilidade de tratamento, ficando a

cirurgia resguardada para uma terapia de resgate em caso de recidiva da neoplasia. Mas infelizmente, assim como não existem exames que predizem os doentes respondedores completos, o estadiamento clínico pós neoadjuvância não é 100% assertivo em confirmar a ausência de tumor. E a presença, mesmo que em quantidade pequena de doença residual, pode não beneficiar os doentes na tentativa de um tratamento observacional ⁹¹.

Rohatgi *et al.* ⁹², em 2005 realizaram um estudo com o objetivo de testar a hipótese de que um estadio clínico mais baixo do TNM está associado a uma maior taxa de resposta completa patológica (pCR) em doentes com carcinoma de esôfago que receberam quimiorradioterapia pré-operatória e determinar se o resultado após pCR estava relacionado ao estadio clínico ou tratamento. Foram utilizados diversos parâmetros clínicos, além de ter como base as peças cirúrgicas desses doentes submetidos à quimiorradioterapia pré-operatória, com o objetivo de analisar e identificar preditores de pCR. Os preditores estudados em paciente que alcançaram a resposta completa foram: sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD) e recorrência distante. Dos 235 pacientes estudados, sessenta e nove (29%) alcançaram uma resposta completa. Em doentes com carcinoma em estadio II do Comitê Americano de Câncer (AJCC), a proporção que alcançou pCR foi significativamente maior do que aquela que não alcançou (65% vs. 35%; $p=0,03$). A proporção de doentes que receberam quimioterapia de indução foi maior no grupo pCR do que no grupo não-pCR (54% vs. 46%; $p=0,05$). No entanto, nem a classificação TNM, a localização primária do tumor, o tipo histológico, o sexo, a sequência da terapia ou a dose de radiação (45 Gy vs. 50,4 Gy) mostraram influenciar a SG ou o SLD. A SG mediana do pCR foi significativamente maior que a do não-pCR (133 meses vs. 34 meses; $p=0,002$). Da mesma forma, a SLD foi mais longa no grupo pCR do que no não-pCR ($p=0,001$). Este estudo concluiu que doentes com carcinoma esofágico com estadio clínico II da AJCC têm maior probabilidade de alcançar um pCR após quimiorradioterapia pré-operatória do que aqueles com carcinoma estágio III, apesar deste dado não ter se refletido na SG, nem na SLD.

MacGuill *et al.* ⁹³, em 2006, realizaram uma análise retrospectiva de um banco de dados sobre o câncer de esôfago, atualizado prospectivamente. Foram investigados os dados dos seguintes fatores clínico-patológicos: idade, sexo, tabagismo, alcoolismo, peso, histórico clínico, tipo de tumor, local, comprimento, largura, morfologia e diferenciação. A análise estatística foi realizada pelo teste do *qui-quadrado* com o teste de Pearson ou Kruskal-Wallis. Foram identificados cento e setenta e seis doentes submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante no *Saint James Hospital* em Dublin, entre janeiro de 1990 e junho de 2003. Em 40 casos, ou seja, 23% dos pacientes estudados, a resposta patológica completa foi alcançada.

Existiu uma relação significativamente estatística entre a resposta à neoadjuvância e o comprimento do tumor antes do tratamento ($p < 0,05$). O comprimento médio do tumor no grupo pCR foi de 2 cm (1–5 cm) em comparação com 3 cm (2–7 cm) em não respondedores ($p < 0,05$). Dos outros indicadores estudados como peso corporal, sexo, uso de tabaco ou álcool, local do tumor ou diferenciação não foram preditivos de resposta, embora uma tendência ($p = 0,08$) tenha sido observada para o câncer de células escamosas em comparação com o adenocarcinoma. Este estudo concluiu que quanto menor comprimento do tumor maior é a possibilidade de resposta à quimioterapia e radioterapia. Isso pode refletir diferentes biologies tumorais, talvez com resistência adquirida à apoptose induzida pelo tratamento nos tumores maiores. Uma possível explicação aventada no trabalho é que a dose existente e o esquema de tratamento para quimiorradioterapia combinada são abaixo do ideal em doentes com tumores maiores.

Jayachandran *et al.*⁹⁴, em 2011, realizaram um estudo com o objetivo de correlacionar o volume do tumor metabólico (MTV) pré quimiorradioterapia (QRT) e pós-QRT na tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) com a resposta patológica e a sobrevida em doentes que recebem QRT pré-operatório para câncer de esôfago. Foi realizada uma revisão de prontuários, sendo separados 37 doentes com câncer esofágico em estágio I a IVA confirmado por anatomia patológica, tratados com QRT com ou sem ressecção cirúrgica. Do total de doentes estudados, 21 receberam QRT no pré-operatório (57%) e 16 receberam QRT definitiva (43%). Todos os doentes realizaram PET-CT no pré-operatório, entretanto, apenas 32 realizaram o mesmo exame no pós-QRT. O MTV foi medido no PET-CT pré e no pós-QRT, respectivamente, usando um limiar mínimo de valor de captação padronizado (SUV), onde $x = 2; 2,5$ e 3 ou o SUV máximo 50%. A atividade glicolítica total (TGAx) foi definida como a média do SUV $\times$ MTV x . A razão MTV foi definida como a MTV pré-QRT PET-CT / MTV pós-QRT. A relação SUV foi definida da mesma forma. Todas as peças cirúrgicas foram avaliadas por um único patologista que pontuou a resposta patológica usando uma escala de regressão tumoral (TRG). O acompanhamento médio foi de 1,5 anos (variação de 0,4 e 4,9). Não houve nenhuma correlação significativa entre quaisquer dados da PET-CT pré-QRT e o TRG ou sobrevida global (SG). Vários valores de MTV pós-QRT e valores pós-TGA correlacionados com o TRG e SG; no entanto tiveram uma maior correlação, o MTV 2.5 pós e o TGA 2.5 pós. A razão MTV 2 correlacionou-se com o SG. O SUV máximo nas varreduras PET-CT pré-QRT e pós-QRT ou a proporção máxima de SUV não se correlacionaram com o TRG ou SG. Os doentes tratados no pré-operatório tiveram sobrevida semelhante à dos doentes tratados definitivamente com uma boa resposta ao PET-CT ($p = 0,97$) e significativamente melhor do que a dos doentes tratados definitivamente com uma resposta PET-CT fraca

($p < 0,0001$). Os autores do estudo concluíram que o SUV máximo não serviu nem de parâmetro preditivo, nem de prognóstico para o câncer de esôfago. O MTV 2.5 e o TGA 2.5 foram marcadores valiosos para prever a resposta e a sobrevida no PET-CT pós-QRT. A razão MTV 2 também se associou com a sobrevivência. O PET-CT pós-QRT pode potencialmente guiar a terapia após o QRT.

Em 2014, outra publicação usando o PET-CT como forma de prever a resposta patológica completa, Metser *et al.*⁹⁵, realizaram um estudo com o objetivo de correlacionar a resposta metabólica à quimiorradioterapia neoadjuvante (QRT) no PET-CT usando critérios baseados no PERCIST (critérios de resposta PET em tumores sólidos) para resposta patológica e clínica, além de avaliar a sobrevida em doentes com câncer de esôfago localmente avançado (LAEC). Quarenta e cinco doentes com LAEC foram submetidos a PET-CT antes e após QRT. Os tumores foram avaliados usando critérios baseados no PERCIST, incluindo SUL (massa corporal magra), relação tumor / fígado SUL, alteração percentual no SUL. Esses parâmetros foram comparados ao grau de regressão da doença tumoral (PRG), resposta clínica (incluindo doença residual ou nova além da amostra cirúrgica) e sobrevida global. Na peça cirúrgica houve regressão completa ou quase completa do tumor em 51,1%, resposta parcial em 42,2% e falta de regressão em 4,4%. Nenhum dos parâmetros basais de PET-CT apresentou correlação significativa com o grau de regressão da doença tumoral ou com a resposta clínica. No seguimento, foi encontrada uma correlação positiva entre a relação SUL pós-terapia, % Δ SUL e % Δ SUL e a resposta clínica ($p=0,025$; $0,035$; $0,030$, respectivamente). Foi encontrada uma correlação fraca entre a relação SUL pós-terapia e o PRG ($p=0,049$). Foi encontrada uma associação forte entre o escore de resposta metabólica e o PRG ($p=0,002$), bem como entre a resposta metabólica e a resposta clínica ($p=0,001$). O estudo concluiu que a avaliação da resposta metabólica baseada no PERCIST ao QRT no LAEC pode se correlacionar com o resultado clínico e a sobrevida, mas não pode prever uma resposta metabólica à neoadjuvância.

Nosso trabalho visou justamente avaliar e comparar os respondedores à terapia neoadjuvante com os não-respondedores de uma instituição única, além de relacionar esses resultados com os vistos na literatura. Inicialmente, não foi observado nenhuma diferença entre os grupos com relação às complicações pós-operatórias. No geral, as complicações refletiram o que normalmente são encontrados no pós-operatório de cirurgias de grande porte e, principalmente, na esofagectomia, independentemente da técnica usada. Levando-se em consideração as particularidades de anastomoses no esôfago, onde não existe a serosa, diferindo este órgão do restante do aparelho digestivo, é de se esperar maiores complicações neste

sentido, tanto com relação às fístulas como com estenoses. Outras complicações ainda mais esperadas são as pleuro-pulmonares. O trauma cirúrgico torácico associado ao fato do tratamento neoadjuvante, com a radioterapia nesta topografia, além dos efeitos da quimioterapia prévia, aumentam de sobremaneira os riscos de complicações nesta região. Tal fato pode ser refletido também nas principais causas de óbito peri-operatório estarem relacionados a broncopneumonia.

Tendo em vista tudo que já foi discutido, um dos grandes objetivos do tratamento neoadjuvante é a busca pela resposta patológica completa (pCR). Nosso estudo mostrou uma pCR de 33,93%, o que está em concordância com o que foi encontrado em outras publicações. Mas diferentemente do que é esperado, essa resposta não se refletiu na sobrevida. Uma das prováveis justificativas deva estar no estadiamento clínico avançado no momento do diagnóstico, associado ainda com o grande número de doentes não respondedores ao tratamento neoadjuvante. Esse fato pode estar relacionado também com as recidivas, o que repercute diretamente na sobrevida livre de doença. Apesar de apresentar um número relativamente abaixo do encontrado em outros estudos, os principais locais de recidiva observados foram distantes do órgão tratado. Isso denota possível presença de doença metastática no momento da cirurgia, podendo não refletir o real valor da resposta histológica completa, já que neste quesito não houve diferença estatística entre os grupos analisados. Essa avaliação só corrobora o fato de que talvez, assim como visto na literatura, os exames disponíveis para o estadiamento clínico na atualidade, não mostrem a real dimensão da extensão da doença. As técnicas atuais de imagem para avaliar o estadio clínico têm precisão limitada. Assim, qualquer avaliação da redução do estadiamento comparando o estadio patológico pós-terapia com o estágio clínico pré-tratamento pode ser controversa. Infelizmente, não existem ferramentas melhores atualmente disponíveis para estadiamento pré-operatório. À medida que melhores métodos se tornarem disponíveis, será possível identificar com mais precisão o *downstaging*⁸⁹. Mesmo as melhores técnicas disponíveis no momento, como a ultrassonografia endoscópica e o PET-CT, onde obtém-se uma melhor especificidade e sensibilidade para o estadiamento pré-operatório, não são utilizados de forma rotineira em nosso Serviço, podendo refletir de sobremaneira nos resultados discordantes encontrados. Por exemplo, algum paciente com linfonodo cervical metastático (estádio IV) que não foi excluído do tratamento por não ter sido diagnosticado no pré-operatório.

Ainda dentro da divergência do que é encontrado na maioria dos trabalhos, este estudo não mostrou em seu desfecho principal um resultado esperado. Normalmente doentes que têm resposta completa à terapia neoadjuvante cursam com uma sobrevida global maior.

Dentro dos nossos dois grupos, apesar de ter havido uma sobrevida maior para o grupo dos respondedores, não houve uma diferença com significado estatístico. Dentre os motivos que podem ter gerado tal resultado encontra-se o fato de um número pequeno de doentes estudados ($n=56$). Em estudos maiores, com maior número de doentes, como os mostrados acima, esse viés fica minimizado, não causando um erro de interpretação. Outra possibilidade que pode ser aventada para justificar o ocorrido, é a técnica cirúrgica utilizada. Sabe-se que um dos principais fatores independentes para melhora da sobrevida global dos doentes é o acometimento linfonodal, ou seja, o estadiamento “N” patológico. Levando-se em consideração que a totalidade dos doentes foram operados pela técnica transhiatal, espera-se que a linfadenectomia realizada não tenha sido tão abrangente como se fossem realizadas ressecções em bloco (a cirurgia em três campos, com a parte torácica sendo realizada por toracoscopia, só foi iniciada em 2013).

Estudo anterior realizado no nosso Grupo, analisando 177 doentes com carcinoma espinocelular submetidos a terapia neoadjuvante seguidos de esofagectomia transhiatal, no período de 1983 a 2014, foram identificados 34 casos com resposta patológica completa (19,2%). Dentre os 34 casos, 9 haviam sido submetidos a radioterapia e 25 a quimiorradioterapia (esquemas AL-SARRAF e Paclitaxel + Carboplatina não individualizados). Analisando a curva de sobrevida dos dois grupos, não foi registrado diferença estatística significativa entre os dois grupos ($p>0,005$). Entretanto, os doentes submetidos a quimiorradioterapia tiveram tempo de sobrevida maior após 60 meses de seguimento⁷⁹.

Rizzetto *et al.*⁹⁶, em 2008, com o objetivo de avaliar essa diferença entre a ressecção em bloco e a transhiatal, realizaram uma revisão de prontuários de 1992 a 2005 com doentes portadores de neoplasia de esôfago submetidos a neoadjuvância seguidos de cirurgia. Num total de 76 doentes estudados, 58 destes foram submetidos à ressecção em bloco e 18 à esofagectomia transhiatal. Dos 58 doentes que realizaram a ressecção em bloco, 29,3%, ou seja 17 deles apresentaram resposta patológica. O seguimento mediano foi de 34,1 meses após a ressecção em bloco e 18,3 meses após a ressecção transhiatal ($p=0,18$). Tanto a sobrevida global aos 5 anos, quanto a sobrevida em doentes com doença residual após terapia neoadjuvante foram significativamente melhores nos pacientes submetidos a ressecção em bloco (sobrevida global: 51% para ressecção em bloco e 22% para ressecção transhiatal [$p=0,04$]; sobrevivência com doença residual : 48% para ressecção em bloco e 9% para ressecção transhiatal [$p=0,02$]). Até mesmo a sobrevida nos doentes com resposta patológica completa mostrou ser melhor após uma ressecção em bloco (em bloco, 70%; transhiatal, 43%; $p=0,3$). Este trabalho concluiu que

a ressecção em bloco demonstra uma vantagem de sobrevida para doentes após terapia neoadjuvante em comparação com uma ressecção transhiatal, principalmente para aqueles com doença residual.

Dentro dos nossos resultados, aquele que apresentou significado estatístico, e também ajudaria explicar a divergência entre os resultados do grupo dos respondedores e a sobrevida alcançada, foi o esquema quimioterápico utilizado. Como descrito em nossa metodologia, foram utilizados dois esquemas farmacológicos de acordo com a evolução temporal do tratamento conforme expostos em estudos randomizados. Inicialmente a terapia utilizada era baseada no esquema com Cisplatina + 5- fluorouracil (AL-SARRAF). A partir de novos estudos, principalmente com a evolução e publicação do estudo CROSS ⁶³, mostrando resultados melhores, tornou-se padrão na instituição o esquema quimioterápico a base de paclitaxel com a carboplatina (CARBOTAXOL). Mesmo com um número bem menor de doentes tratados com este esquema: 17 (30,36%) com Paclitaxel + Carboplatina x 39 (69,64%) com AL-SARRAF, o uso de paclitaxel e carboplatina apresentou um número de respondedores completos muito mais significativo ($p=0,0473$) em comparação ao outro esquema. Talvez, em estudos futuros, com um número maior de doentes tratados com o padrão atual de neoadjuvância, a sobrevida dos doentes respondedores reflita uma melhor sobrevida, comparável com o que é visto em outros trabalhos.

Um dos estudos mais famosos que comprovam a eficácia e boa tolerabilidade do esquema com paclitaxel e carboplatina, incluindo o fato de ser aplicado ambulatorialmente, é o estudo holandês CROSS ⁶¹, já citado acima. Mas existem diversos outros que destacam seus efeitos benéficos. O paclitaxel é um agente estabilizador de microtúbulos que bloqueia o ciclo celular nas fases G2 e M, a fase mais radiosensível. Além de seu efeito de radiosensibilização, também melhora o resultado da radioterapia, aumentando a apoptose e a reoxigenação do tumor ⁹⁷. Este esquema começou a ser testado em doentes portadores de câncer de pulmão avançado não pequenas células apresentando resultados promissores. Choy *et al.* ⁹⁷, em 2000 realizaram um ensaio clínico multiinstitucional de fase II para avaliar a atividade e a toxicidade do paclitaxel, carboplatina e radioterapia concomitante em doentes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) localmente avançado. Quarenta doentes com NSCLC avançado, sem tratamento anterior, considerados inoperáveis, entraram em um estudo de fase II de março de 1995 a dezembro de 1996. Todos receberam por 7 semanas, ambulatorialmente, paclitaxel 50 mg/m² semanalmente, durante 1 hora; carboplatina em (área sob a curva) AUC 2 semanalmente; e radioterapia de 66 Gy em 33 frações. Após a terapia de quimiorradiação, os doentes receberam dois ciclos adicionais de paclitaxel 200 mg/m² durante 3 horas e carboplatina

na AUC 6 a cada 3 semanas. Trinta e nove doentes foram elegíveis para o estudo. As taxas de sobrevida aos 12 e aos 24 meses foram de 56,3% e 38,3%, respectivamente, com uma sobrevida global média de 20,5 meses. As taxas de sobrevida livre de progressão aos 12 e aos 24 meses foram de 43,6% e 34,7%, respectivamente, com uma sobrevida média livre de progressão de 9,0 meses. A taxa de resposta global (resposta parcial + resposta completa) de 37 doentes avaliados foi de 75,7%. A esofagite foi principal toxicidade encontrada no estudo, que aqueles que apresentaram esofagite graus 3 e 4 representaram 46% dos doentes tratados. No entanto, apenas dois doentes desenvolveram toxicidade esofágica tardia com estenose aos 3 e 6 meses após o tratamento. Os autores do estudo concluíram que a terapia de modalidade combinada com paclitaxel, carboplatina e radiação era um tratamento promissor para NSCLC localmente avançado, com alta taxa de resposta e taxas aceitáveis de toxicidade e sobrevida.

A partir desses estudos, esse esquema foi transferido para o câncer de esôfago, sendo então estudados por diversos autores, mostrando-se promissor e eficaz nesta patologia. Um deles, Meerten *et al.*⁹⁸, em 2006, realizaram um estudo com o objetivo de demonstrar a eficácia e segurança da quimiorradiação neoadjuvante composta por carboplatina e paclitaxel, além da radioterapia concomitante para doentes com câncer de esôfago ressecável (T2-3N0-1M0). O tratamento era baseado em paclitaxel 50 mg/m² e AUC = 2 de carboplatina nos dias 1, 8, 15, 22 e 29 e radioterapia concomitante (41,4 Gy em 23 frações, 5 dias por semana), seguida de esofagectomia. Todos os 54 doentes conseguiram completar a quimiorradiação sem demora ou redução da dose. Os graus 3–4 de toxicidades foram: neutropenia 15%, trombocitopenia 2% e esofagite 7,5%. Após a conclusão da quimiorradioterapia, 63% tiveram uma grande resposta endoscópica. Cinquenta e dois doentes (96%) foram submetidos a ressecção. A taxa de mortalidade pós-operatória foi de 7,7%. A ressecção R0 foi alcançada em todos os pacientes do estudo. Já a resposta patológica completa foi relatada em 25% dos doentes, sendo que em outros 36,5% dos doentes adicionais apresentaram menos de 10% de células tumorais residuais. Em um acompanhamento médio de 23,2 meses, o tempo médio de sobrevida ainda não tinha sido atingido, mas com uma probabilidade de a sobrevida livre de doença após 30 meses foi de 60%. A conclusão dos autores foi que paclitaxel e carboplatina neoadjuvante semanal com radioterapia se apresentou como um regime muito tolerável e pode ser administrado ambulatorialmente, atingindo uma redução tumoral considerável, com ressecções radicais chegando aos 100%.

Schoot *et al.*⁹⁹, em 2007, realizaram um estudo de fase II que buscou avaliar a viabilidade e eficácia de um novo regime de quimiorradiação neoadjuvante baseada em paclitaxel seguido de cirurgia em doentes com câncer de esôfago em estádios II-III. Entre

janeiro de 2002 e novembro de 2004, foram alocados 50 doentes com câncer esofágico em estadios II-III com possibilidade de ressecção, onde receberam quimioterapia com paclitaxel, carboplatina e 5-FU, associado com radioterapia 45 Gy em 25 frações. A cirurgia foi realizada 6 a 8 semanas após a conclusão do tratamento neoadjuvante. A toxicidade foi considerada leve, tanto que 84% dos doentes completaram todo o regime. Num total de 40 doentes, quarenta e sete doentes foram operados com intenção curativa (transhiatal n=44, transtorácica n=3). A resposta patológica completa foi alcançada em 18 dos 47 doentes operados (38%). 45 dos 47 doentes operados (96%) alcançaram uma ressecção R0. O número de óbitos pós-operatórios foi de 4 doentes (8,5%). As complicações pós-operatórias foram comparáveis com outros estudos. Após um seguimento médio de 41,5 meses (21-59), a sobrevida estimada em 3 e 5 anos foi de 56 e 48%, respectivamente. Nos respondedores à neoadjuvância a sobrevida estimada em três anos foi de 61%, já nos não respondedores, foi de 33%. Os autores deste trabalho concluíram que o regime de quimiorradiação neoadjuvante para o tratamento de doentes com câncer de esôfago era factível. Os resultados foram animadores com um alto índice de resposta patológica completa do tumor e taxa de ressecção de R0 também elevada, além de apresentar uma morbimortalidade aceitável.

Takeda *et al.*, em 2019, analisaram o grau de regressão tumoral após trimodal terapia (quimiorradiação neoadjuvante seguido de cirurgia) em 134 doentes, tanto em portadores de carcinoma espinocelular (90 casos) como no adenocarcinoma (34 casos) empregando o escore de Ryan, utilizado em tumores de reto. Concluem que houve correlação significativa com o tipo histológico, estadio clínico e patológico, no seguimento médio de 31,1 meses. O estudo utilizou análise multivariada a qual mostrou que o escore de Ryan pode prever com segurança a sobrevida e a recorrência sistêmica e linfática ¹⁰⁰. Os mesmos autores refletindo sobre essa importante questão no tratamento do câncer do esôfago, sugerem que estudos futuros devem avaliar diferentes esquemas de quimioterapias neoadjuvantes, bem como irradiação em diferentes campos, além de estudos comparando terapias neoadjuvantes com quimiorradiação definitiva ¹⁰¹.

Muito ainda tem que ser discutido com relação à neoadjuvância e aos esquemas terapêuticos utilizados. A falta de padronização, aliado a diversidade de estudos publicados, levam a maioria dos serviços a escolher uma opção conforme a conveniência e preferência de cada local. Levando-se em consideração que estamos falando de duas entidades patológicas distintas, o CEC e AC, a discussão do tipo de tratamento é levado a mais um ponto de interrogação. Como podem ser tratados de forma igual, se sabidamente se comportam de forma diferente? Nesse sentido estudos recentes tentam não só diferenciar a terapia para esses dois

tipos histológicos, como também aumentar o espectro de quimioterápicos disponíveis com o objetivo de alcançar as melhores respostas possíveis diante de uma neoplasia tão agressiva. Um desses trabalhos foi o estudo MAGIC ¹⁰², onde seus autores procuraram avaliar adenocarcinomas gástricos, da TEG e do esôfago inferior, comparando a sobrevida global e livre de doença de doentes que foram submetidos a neoadjuvância com quimioterapia baseada no esquema com epirrubicina, cisplatina e fluorouracil (ECF), frente a doentes submetidos apenas a tratamento cirúrgico isolado. Neste contexto os doentes que foram submetidos ao tratamento neoadjuvante apresentaram resultados significantes nos desfechos estudados. Em outro trabalho, mais recente, mas tão relevante quanto o MAGIC ¹⁰², o estudo FLOT ¹⁰³, também avaliando adenocarcinomas gástricos e da transição esôfago-gástrica (TEG), procurou comparar esquemas quimioterápicos diferentes neoadjuvantes à cirurgia. Os doentes foram divididos em dois grupos onde um recebeu epirrubicina, cisplatina e fluorouracil (ECF) ou capecitabina (ECX) e outro recebeu uma terapia baseada em fluorouracil, leucovorina, oxaliplatina e docetaxel (FLOT). Neste estudo, a sobrevida global foi maior naqueles que receberam quimioterapia perioperatória com FLOT em comparação com aqueles que receberam ECF/ ECX. A sobrevida global mediana aumentou em 15 meses e as taxas estimadas de sobrevida em 2, 3 e 5 anos em 9%, sendo estes resultados significativamente relevantes. Além disso, o FLOT melhorou outros desfechos como ressecabilidade e sobrevida livre de doença.

Assim sendo, o esquema FLOT é uma nova opção de tratamento para doentes portadores adenocarcinomas gástricos e da TEG. No entanto, se o FLOT é melhor para tumores da TEG em comparação com o tratamento trimodal de acordo com o protocolo CROSS ⁶¹, ainda é desconhecido. Não há estudos comparativos disponíveis na literatura entre as duas estratégias de tratamento. No entanto, existem atualmente dois ensaios clínicos em fase três comparando esses dois esquemas terapêuticos, o ESOPEC e o TOPGEAR.

A grande variedade de terapias neoadjuvantes, com diversos tipos de quimioterápicos, associados a natureza agressiva do câncer de esôfago com disseminação precoce, rápida recorrência de tumores e mau prognóstico, destacam a necessidade de pesquisas para elaborar novas possibilidades de tratamento. À medida que cresce a nossa compreensão da imunologia do câncer e as interações entre as células cancerígenas e o microambiente tumoral, cada vez mais alvos potenciais para a terapia estão sendo identificados. E nesse contexto o câncer gastroesofágico é um alvo atraente para a intervenção imuno-oncológica devido à sua relativa alta carga de mutação. Os esforços para caracterizar molecularmente o câncer de esôfago identificaram subgrupos de doentes que podem se beneficiar de terapias

direcionadas no futuro. Um alvo bem estabelecido é o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). A presença deste receptor em células cancerígenas humanas, incluindo os cânceres gastroesfágicos, está associada a um fenótipo agressivo, e várias alterações moleculares dentro dessa via podem funcionar como oncogenes potentes. Em alguns estudos clínicos são utilizados anticorpos direcionadas ao receptor do fator de crescimento epidérmico acrescido às terapias quimioterápicas já existentes. Apesar de ainda ser um tratamento em investigação, onde alguns resultados sem mostram frustrados, outros mostram resultados promissores, ampliando o leque de possibilidades terapêuticas ^{104, 105, 106}. Dentro desta tentativa de terapia direcionada e individualizada existem diversos outros imunoterápicos, com seus alvos específicos, como o anticorpo anti-PD-1 e inibidores do ponto de verificação, mas todos ainda sem resultados consistentes, não permitindo ainda que sejam usados de forma rotineira ^{107, 108}. No entanto, é cada vez mais claro que o câncer de esôfago é muito mais complexo, a heterogeneidade intratumoral da alteração do número de cópias e as mutações nos cânceres esofágicos também levam à atenuação do benefício clínico deste tipo de terapia.

Como qualquer estudo, este apresenta ressalvas a serem feitas ao trabalho realizado. A primeira delas é que o trabalho se baseia nos dados dos prontuários médicos que eventualmente podem apresentar muitas vezes dados imprecisos ou interpretados de forma errônea. Além disso, o presente estudo é retrospectivo e não randomizado, com implicações inerentes a este tipo de instrumento de pesquisa. Outro problema a ser apresentado é o pequeno número de doentes incluídos no trabalho, o que torna a avaliação estatística prejudicada. Diante dos resultados apresentados e das ressalvas expostas, o presente trabalho estimula a elaboração de novos estudos, prospectivos e randomizados, a fim de esclarecer o valor na sobrevida da resposta patológica completa à neoadjuvância no câncer de esôfago.

7. CONCLUSÃO.

Os resultados obtidos na presente pesquisa, permitem as seguintes conclusões:

1. A análise da sobrevida global e sobrevida livre de doença não mostraram diferença estatística significativa entre os respondedores e não respondedores submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante e esofagectomia, no tempo de seguimento dessa pesquisa.
2. Não foram observadas diferenças estatísticas significantes nas variáveis estudadas entre os dois grupos analisados.
3. Foi observado uma resposta patológica completa (respondedores) melhor e significativa estatisticamente para o grupo de doentes submetidos ao esquema terapêutico com paclitaxel e carboplastina, em relação ao grupo que fez uso de cisplatina e 5-fluorouracil. Entretanto, não houve diferença estatística significativa em relação à sobrevida global entre essas duas opções terapêuticas.

8. REFERÊNCIAS.

1. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013, 19(34): 5598-606.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018, 68: 394-426.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018, 68: 7-30.
4. Hur C, Miller M, Kong CY, Dowling EC, Nattinger KJ, Dunn M, et al. Trends in Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality. *Cancer*. 2013, 119(6): 1149-58.
5. Xie S-H, Lagergren J. Time trends in the incidence of oesophageal cancer in Asia: Variations across populations and histological types. *Cancer Epidemiol*. 2016, 44: 71-6.
6. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013, 19(34): 5598-606.
7. Mao W-M, Zheng W-H, Ling Z-Q. Epidemiologic Risk Factors for Esophageal Cancer Development. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011, 12: 2461-6.
8. Reid G, Walsh SV. Pathology of oesophageal tumors. *Surgery*. 2011, 29(11): 544-6.
9. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and Pathogenesis of Esophageal Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2007, 17(1): 2-9.
10. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The Synergistic Effects of Alcohol and Tobacco Consumption on the Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014, 109: 822-7.
11. Huang F-L, Yu S-J. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg*. 2018, 41(3): 210-5.
12. Bosetti C, Vecchia CL, Talamini R, Simonato L, Zambon P, Negri E, et al. Food groups and risk of squamous cell esophageal cancer in Northern Italy. *Int J Cancer*. 2000, 87(2): 289-94.
13. Block G, Norko E, Hudes M, Mandel S, Helzlsouer K. Which plasma antioxidants are most related to fruit and vegetable consumption? *Am J Epidemiol*. 2001, 154(12): 1113-8.
14. Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Correa P, Mendilaharsu M. The role of vegetable and fruit consumption in the aetiology of squamous cell carcinoma of the oesophagus: A case-control study in Uruguay. *Int J Cancer*. 2005, 116: 130-5.

15. Gibson MK. Epidemiology and pathobiology of esophageal cancer. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on September 07, 2018.)
16. Mirvish SS. Role of N-Nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Letters*. 1995, 93(1): 17-48.
17. Tobey NA, Sikka D, Marten E, Caymaz-Bor C, Hosseini SS, Orlando RC. Effect of heat stress on rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol*. 1999, 276(6): G1322-30.
18. Lin J, Zeng R, Cao W, Luo R, Chen J, Lin Y. Hot Beverage and Food Intake and Esophageal Cancer in Southern China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011, 12: 2189-92.
19. Syrjänen KJ. Histological changes identical to those of condylomatous lesions found in esophageal squamous cell carcinomas. *Arch Geschwulstforsch*. 1982, 52(4): 283-92.
20. Pandeya N, Olsen CM, Whiteman DC. Sex differences in the proportion of esophageal squamous cell carcinoma cases attributable to tobacco smoking and alcohol consumption. *Cancer Epidemiol*. 2013, 37: 579-84.
21. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. 2015, 64: 381-7.
22. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in the esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002, 11: 235-56.
23. Lepage C, Drouillard A, Jouve J-L, Faivre J. Epidemiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma. *Dig Liver Dis*. 2013, 45: 625-9.
24. Cook MB, Chow W-H, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United State by race, sex, and histologic type, 1977-2005. *Br J Cancer*. 2009, 101: 855-9.
25. Engel LS, Chow W-H, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, et al. Population Attributable Risks of Esophageal and Gastric Cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2003, 95(18): 1404-13.
26. Xie S-H, Mattsson F, Lagergren J. Incidence trends in oesophageal cancer by histological type: An update analysis in Sweden. *Cancer Epidemiol*. 2017, 47: 114-7.
27. Saltzman JR, Gibson MK. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of esophageal cancer. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on October 22, 2018.)
28. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal Carcinoma. *N Engl J Med*. 2014, 371: 2499-509.
29. Walker RC, Underwood TJ. Oesophageal Cancer. *Surgery*. 2017, 35(11): 627-34.

30. Cavallin F, Scarpa M, Cagol M, Alfieri R, Ruol A, Sileni VC, et al. Esophageal Cancer Clinical Presentation: Trends in the Last 3 Decades in a Large Italian Series. *Ann Surg.* 2018, 267: 99-104.
31. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal Cancer. *Lancet.* 2017, 390: 2383-96.
32. Dandara C, Robertson B, Dzobo k, Moodley L, Parker MI. Patient and tumor characteristics as a prognostic market for oesophageal cancer: a retrospective analysis of a cohort of patients at Groote Schuur Hospital. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016, 49(2): 629-34.
33. Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, Charron M, Strollo D, Meehan M, et al. Whole-Body FDG Positron Emission Tomographic Imaging for Staging Esophageal Cancer: Comparison with Computed Tomography. *Clin Nucl Med.* 2000, 25(11): 882-7.
34. Romagnuolo J, Scott J, Hawes RH, Hoffman BJ, Reed CE, Aithal GP, et al. Helical CT versus EUS with fine needle aspiration for celiac nodal assessment in patients with esophageal cancer. *Gastrointest Endosc.* 2002, 55(6): 648-54).
35. Giganti F, Ambrosi A, Petrone MC, Canevari C, Chiari D, Salerno A, et al. Prospective comparison of MR with diffusion-weighted imaging, endoscopic ultrasound, MDCT and positron emission tomography-CT in the pre-operative staging of oesophageal cancer: results from a pilot study. *Br J Radiol.* 2016, 89(1068): 1-12.
36. van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008, 98: 547-57.
37. Pan LL, Gu P, Huang G, Xue HP, Wu SQ. Prognostic significance of SUV on PET/CT in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009, 21: 1008-15.
38. Meyers BF, Downey RJ, Decker PA, Keenan RJ, Siegel BA, Cerfolio RJ, et al. The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007, 133: 738-45.
39. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008, 14(10): 1479-90.
40. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017, 6(2): 119-30.

41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 2.2019. Disponível em:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
42. Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, Mounyan L, Schulz C, Schonig A, et al. Preoperative Bronchoscopic Assessment of Airway Invasion by Esophageal Cancer: A Prospective Study. *Chest*. 1998, 113: 687-95.
43. Rice TW, Ishwaran H, Blackstone EH, Hofstetter WL, Kelsen DP, Apperson-Hansen C, et al. Recommendations for clinical staging (cTNM) of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals. *Dis Esophagus*. 2016, 29(8): 913-9.
44. Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, Blackstone EH; Worldwide Esophageal Cancer Collaboration. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals. *Cancer*. 2010, 116(16): 3763-73.
45. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannvá R, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016, 27 Suppl 5: v50-7.
46. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Kelling N, Hennessy TPJ. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1996, 335: 462-7.
47. Swanson S. Surgical management of resectable esophageal and esophagogastric junction cancers. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
<https://www.uptodate.com> (Accessed on February 07, 2019.)
48. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013, 24 Suppl 6: v51-6.
49. Pinotti HW. Esofagectomia subtotal, por túnel transmediastinal sem toracotomia. *Rev Ass Med Brasil*. 1977, 23(11): 395-8.
50. Pinotti HW, Zilberstein B, Pollara W, Raia A. Esophagectomy without thoracotomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1981, 152(3): 344-6.
51. Pinotti HW, Cecconello I, Oliveira MA. Transhiatal esophagectomy for esophageal cancer. *Semin Surg Oncol*. 1997, 13(4): 253-8.
52. Lewis I. The Surgical treatment of carcinoma of the esophagus; with special reference to a new operation of growths of the middle third. *Br J Surg*. 1946, 34: 18-31.

53. McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg.* 1976, 63(4): 259-62.
54. Gibson MK. Radiation therapy, chemoradiotherapy, neoadjuvant approaches, and postoperative adjuvant therapy for localized cancers of the esophagus. Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on November 15, 2019.)
55. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, et al. Chemotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer: Long-term Follow-up of a prospective Randomized Trial (RTOG 85-01). *JAMA.* 1999, 281(17): 1623-7.
56. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomized phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014, 15(3): 305-14.
57. Wong RKS, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus (Review). *Cochrane Library.* 2009, 4: Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002092.pub3/full>
58. Andreollo NA, Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho-Neto JS. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery compared with surgery alone in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Arq Gastroenterol.* 2013, 50(2): 101-6.
59. Herskovic A, Russel W, Liptay M, Fidler MJ, Al-Sarraf M. Esophageal carcinoma in treatment results for locally advanced disease: review. *Ann Oncol.* 2012, 23(5): 1093-103.
60. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho-Neto JS, Carnevalheira JBC, Andreollo NA. Eficácia local e complicações da terapêutica neoadjuvante no carcinoma epidermóide do esôfago: radioterapia versus radioterapia associado à quimioterapia. *Rev Col Bras Cirurg.* 2011, 38(4): 227-31.
61. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL; CROSS Group. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med.* 2012, 366: 2074-84.
62. Gannett DE, Wolf RF, Takahashi GW, Louie J, Wagner RC, Ey FS, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer Using Weekly Paclitaxel and Carboplatin Plus Infusional 5-Fluorouracil. *Gastrointest Cancer Res.* 2007, 1(4): 132-8.
63. Lee J-L, Park SI, Kim S-B, Jung H-Y, Lee GH, Kim J-H, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery

versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2004, 15: 947-54.

64. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III Comparison of Preoperative Chemotherapy Compared with Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophageal Junction. *J Clin Oncol*. 2009, 27(6): 851-6.

65. Bosset J-F, Gignoux M, Triboulet J-P, Tiet E, Mantion G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1997, 337(3): 161-7.

66. Siddiqui FA, Altkins KM, Diggs BS, Thomas Jr CR, Hunter JG, Dolan JP. Overall survival analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy and esophagectomy for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2014, 5(2): 86-91.

67. Hermann RM, Horstmann O, Haller F, Perske C, Christiansen H, Hille A, et al. Histomorphological tumor regression grading of esophageal carcinoma after neoadjuvant radiochemotherapy: which score to use?. *Dis Esophagus*. 2006, 19(5): 329-34.

68. Brücher BL, Becker K, Lordick F, Fink U, Sarbia M, Stein H, et al. The Clinical Impact of Histopathologic Response Assessment by Residual Tumor Cell Quantification in Esophageal Squamous Cell Carcinomas. *Cancer*. 2006, 106(10): 2119-27.

69. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an update meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011, 12: 681-92.

70. Duan X-F, Tang P, Yu Z-T. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal cancer: an in-depth study of randomized controlled trials and literature review. *Cancer Biol Med*. 2014, 11: 191-201.

71. Tiese G, Park W, Gunder M, Rubio G, Berger M, Ardalan B, et al. Long-term survival based on pathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer. *J Surg Res*. 2017, 216: 65-72.

72. Gwynne S, Wijnhoven BPI, Bateman A. Role of Chemotherapy in Oesophageal Cancer – Adjuvant and Neoadjuvant Therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014, 26: 522-32.

73. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III Trial of Trimodality Therapy with Cisplatin, Fluorouracil, Radiotherapy, and Surgery Compared with Surgery Alone for Esophageal Cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*. 2008, 26(7): 1086-92.

74. Samson P, Robinson C, Bradley J, Lockhart AC, Puri V, Broderick S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy versus Chemoradiation Prior to Esophagectomy: Impact on Rate of Complete Pathologic Response and Survival in Esophageal Cancer Patients. *J Thorac Oncol.* 2016, 11(12): 2227-37.
75. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J; Australian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007, 8: 226-34.
76. Bancewicz J, Clark PI, Smith DB, Donnelly RJ, Fayers PM, Weeden S, et al. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002, 359: 1727-33.
77. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. *J Clin Oncol.* 2018, 36(27): 2796-803.
78. van Haden P, Wijnhoven BPL, Nafteux P, Moons J, Haustermans K, Hertogh G, et al. Recurrence pattern in patients with a pathologically complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2013, 100: 267-73.
79. Andreollo NA, Beraldo GC, Alves IPF, Tercioti-Jr V, Ferrer JAP, Coelho-Neto JS, et al. Pathologic complete response (ypT0 ypN0) after chemotherapy and radiotherapy neoadjuvant followed by esophagectomy in the squamous cell carcinoma of the esophagus. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2018, 31(4): e1405.
80. Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, et al. Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Carcinoma is Associated with Significant Improved Survival. *J Clin Oncol.* 2005, 23(19): 4330-7.
81. Donahue JM, Nichols FC, Li Z, Schomas DA, Allen MS, Cassivi SD, et al. Complete Pathologic Response after Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer is Associated with Enhanced Survival. *Ann Thorac Surg.* 2009, 87(2): 392-9.
82. Meredith KL, Weber JM, Turuga KK, Siegel EM, McLoughlin J, Hoffer S, et al. *Ann Surg Oncol.* 2010, 17: 1159-67.
83. Scheer RV, Fakiris AJ, Johnstone PAS. Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011, 80(4): 996-1001.

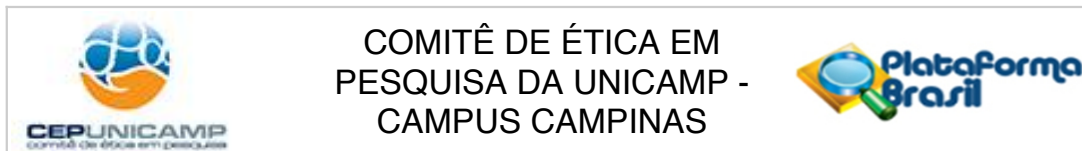
84. Castoro C, Scarpa M, Cagol M, Alfieri R, Ruol A, Cavallin F, et al. Complete Clinical Response after Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Squamous Cell Cancer of the Thoracic Oesophagus: Is Surgery Always Necessary?. *J Gastrointest Surg.* 2013, 17: 1375-81.
85. Yi Y, Li B, Sun H, Zhang Z, Gong H, Li H, et al. Predictors of sensitivity to chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 2010, 31(4): 333-40.
86. Klayton T, Li T, Yu JQ, Keller L, Cheng J, Cohen SJ, et al. The role of qualitative analysis of F18-FDG Positron Emission Tomography in predicting pathologic response following chemoradiotherapy in patients with esophageal carcinoma. *J Gastrointest Cancer.* 2012, 43: 612-8.
87. Piessen G, Petyt G, Duhamel A, Mirabel X, Huglo D, Mariette C. Ineffectiveness of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg.* 2013, 258(1): 66-76.
88. Morita M, Masuda T, Okada S, Yoshinaga K, Saeki H, Tokunaga E, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: Factors Associated with Clinical Response and Postoperative Complications. *Anticancer Res.* 2009, 29: 2555-62.
89. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, Komaki RR, Correa AM, Morris JS, et al. Posttherapy Pathological Stage Predicts Survival in Patients with Esophageal Carcinoma Receiving Preoperative Chemoradiation. *Cancer.* 2005, 103(7): 1347-55.
90. Kim MK, Cho K-J, Park S-I, Kim YH, Kim JH, Song H-Y, et al. Initial stage affects survival even after complete pathologic remission is achieved in locally advanced esophageal cancer: analysis of 70 patients with pathologic major response after preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009, 75(1): 115-21.
91. Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, Wijnhoven BPL, van Berger Henegouwen MI, Shapiro J; SANO study group. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicenter, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol.* 2018, 19: 965-74
92. Rohatgi P, Swisher SG, Correa AM, Wu T-T, Liao Z, Komaki R, et al. Characterization of Pathologic Complete Response after Preoperative Chemoradiotherapy in Carcinoma of the Esophagus and Outcome after Pathologic Complete Response. *Cancer.* 2005, 104(11): 2365-72.

93. MacGuill M, Mulligan E, Ravi N, Rowley S, Byrne PJ, Hollywood D, et al. Clinicopathological factors predicting complete pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2006, 19: 273-6.
94. Jayachandran P, Pai RK, Quon A, Graves E, Krakow TE, La T, et al. Postchemoradiotherapy Positron Emission Tomography predicts pathologic response and survival in patients with esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012, 84(2): 471-7.
95. Metser U, Rashidi F, Moshonov H, Wong R, Knox J, Guindi M, et al. 18F-FDG-PET/CT in assessing response to neoadjuvant chemoradiotherapy for potentially resectable locally advanced esophageal cancer. *Ann Nucl Med*. 2014, 28: 295-303.
96. Rizzetto C, DeMeester SR, Haden JA, Peyer CG, Lipham JC, DeMeester TR. En bloc esophagectomy reduces local recurrence and improves survival compared with transhiatal resection after neoadjuvant therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008, 135: 1228-36.
97. Choy H, Devore RF, Hande KR, Porter LL, Rosenblatt P, Yunus F, et al. A fase II study of Paclitaxel, Carboplatin, and hiperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer (A Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000, 47(4): 931-7.
98. van Meerten E, Muller K, Tilanus HW, Siersema PD, Eijkenboom WMH, van Dekken H, et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. *Br J Cancer*. 2006, 94: 1389-94.
99. van de Schoot L, Romme EAPM, van de Sangen MJ, Creemers GJ, van Lijnschoten G, van Driel OJR, et al. A highly active and tolerable neoadjuvant regimen combining Paclitaxel, Carboplatin, 5-FU, and Radiation therapy in patients with stage II and III esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008, 15(1): 88-95.
100. Takeda FR, Tustumi F, de Alneida Obregon C, Yogolare GG, Navarro YP, Segatelli V, et al. Prognostic value of tumor regression grade based on Ryan Score in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus. *Ann Surg Oncol*. 2019. doi: 10.1245/s10434-019-07967-8.
101. Takeda FR, Tustumi F, Cecconello I. ASO Author Reflections: Evaluation of tumor regression after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma – How to do it? *Ann Surg Oncol*. 2019. doi: 10.1245/s10434-019-08016-0.
102. Cunningham D, Allum WH, Stenning AP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M; MAGIC Trial participants. Perioperative Chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Eng J Med*. 2006, 355(1): 11-20.

103. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S; FLOT 4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019, 393(10184): 1948-57.
104. Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophageal cancer (REAL3): a randomized, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013, 14(6): 481-9.
105. Bang YJ, Van Cutsem E, Fevereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, controlled trial. *Lancet*. 2010, 376(9742): 687-97.
106. Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomized, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013, 14(6): 490-9.
107. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Shama P, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and safety of Nivolumab and Nivolumab plus Ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 2018, 36(28): 2836-44.
108. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, Saraf S, Lunceford J, Koshiji M, et al. Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018, 36(1): 61-67.

9. ANEXOS

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética Médica.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação da sobrevida entre os respondedores completos e os não-respondedores à quimiorradioterapia neoadjuvante no carcinoma escamocelular de esôfago localmente avançado após ressecção cirúrgica.

Pesquisador: Nelson Adami Andreollo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56676616.0.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.612.155

Apresentação do Projeto:

Desenho: Trata-se de um estudo retrospectivo, que será realizado através da análise de dados obtidos de informações colhidas dos prontuários dos pacientes do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, além da análise dos laudos anatomopatológicos já realizados dos pacientes submetidos a esofagectomia secundária a carcinoma epidermoide de esôfago, provenientes da mesma instituição, no período de 1983 a 2014. As informações coletadas serão tabuladas de tal forma que as identidades dos pacientes pesquisados serão mantidas em sigilo, assegurando, assim, a total confidencialidade dos pacientes. Todos os dados serão colhidos pelo próprio pesquisador.

As variáveis coletadas para o estudo serão as características de cada paciente (idade, sexo e raça), o local do tumor, o estadiamento, a avaliação histológica, as modalidades de tratamento e o seguimento.

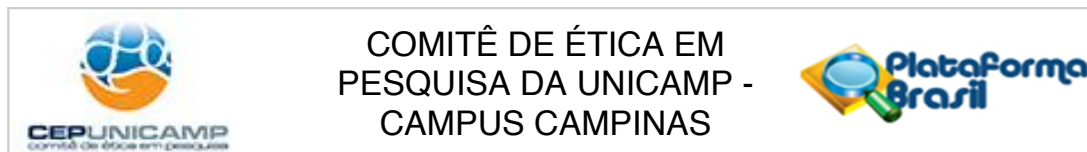
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Comparar os resultados tanto de sobrevida global quanto de sobrevida livre de doença entre os pacientes não-respondedores e os respondedores submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética Médica (continuação).



Continuação do Parecer: 1.612.155

que realizaram esofagectomia por carcinoma de células escamosas do esôfago.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há riscos previsíveis.

Benefícios: A pesquisa irá auxiliar na possível identificação de características clínicas relacionadas aos pacientes portadores de carcinomas de células escamosas de esôfago, que possam predizer uma boa resposta ao tratamento neoadjuvante, podendo desta forma individualizar a escolha destes pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de Pesquisa apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Cirurgia, da Universidade Estadual de Campinas, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências da Cirurgia de IURI PEDREIRA FILARDI ALVES.

Equipe de Pesquisa: IURI PEDREIRA FILARDI ALVES, João de Souza Coelho Neto, Luiz Roberto Lopes, Valdir Tercioti Junior.

Critério de Inclusão:

- I) pacientes com neoplasia de esôfago submetidos à esofagectomia no Hospital de Clínicas da UNICAMP;
- II) exame histopatológico mostrando carcinoma epidermóide;
- III) localização tumoral nos terços médio e inferior do esôfago.
- IV) pacientes submetidos a neoadjuvância com quimio e/ou radioterapia no pré-operatório.

Crítérios de Exclusão:

- I) pacientes com prontuários não localizados ou com dados incompletos;
- II) pacientes que realizaram tratamento cirúrgico ou neoadjuvante em outro serviço;
- III) Exame histopatológico de adenocarcinoma.

Número de participantes previsto: 75

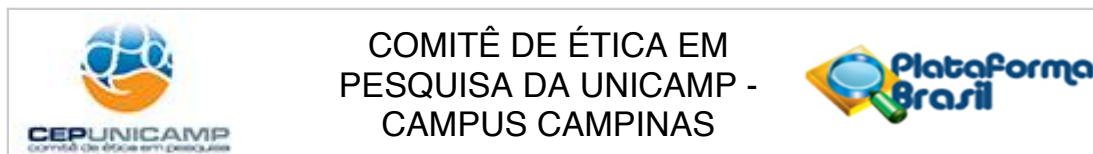
Cronograma: adequado. Coleta de dados entre agosto e dezembro de 2016.

Solicita dispensa de apresentação e aplicação de TCLe, com a seguinte justificativa:

"a:1) Trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de dados secundários obtidos a partir de prontuários e laudos de exames.2) Em muitos dos casos, os pacientes já vieram a óbito.3) Dificil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital e os

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética Médica (continuação).



Continuação do Parecer: 1.612.155

consultórios dos médicos responsáveis.4) Os pacientes foram atendidos há muito tempo e o endereço e telefone já não são os mesmos. Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas nas Resoluções 466 de 2012, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados utilizados."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

foram apresentados nesta versão do projeto:

- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_721739.pdf - completamente preenchido.
- Vinculo_institucional.pdf- do pesquisador responsável.
- Projeto_de_Pesquisa.pdf- projeto para dissertação de mestrado.
- Folha_de_Rosto.pdf - devidamente assinados pelo pesquisador responsável e pelo representante da instituição proponente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Solicitação de dispensa de aplicação de TCLE adequada e aceita por esta relatoria.

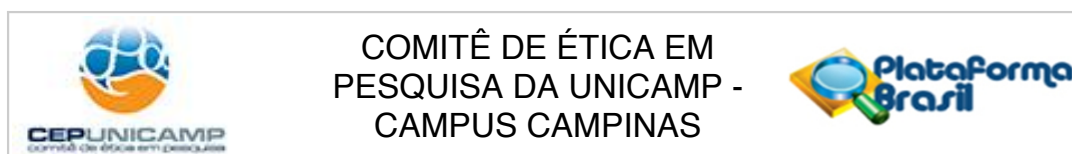
Projeto em acordo com os preceitos da Res. CNS 466-2012 e liberado para coleta de dados.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética Médica (continuação).



Continuação do Parecer: 1.612.155

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_721739.pdf	01/06/2016 15:18:08		Aceito
Outros	Vinculo_institucional.pdf	01/06/2016 15:14:03	Nelson Adami Andreollo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.pdf	18/05/2016 19:05:42	Nelson Adami Andreollo	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	18/05/2016 19:04:59	Nelson Adami Andreollo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 28 de Junho de 2016

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
 (Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo 2. Relatório do Serviço de Estatística da Câmara de Pesquisa FCM/UNICAMP.

Comparação da sobrevida entre respondedores completos e não respondedores à quimioterapia neoadjuvante no carcinoma escamocelular de esôfago localmente avançado após ressecção cirúrgica.

OBJETIVOS:

1. Comparar as variáveis entre os grupos (respondedores/não respondedores);
2. Avaliar a sobrevida em relação a neoadjuvância e ao quimioterápico.

METODOLOGIA ESTATÍSTICA:

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e mediana.

Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado e, quando necessário, o teste exato de Fisher. Para comparação das variáveis numéricas foi utilizado o teste de Mann-whitney.

Para avaliação da sobrevida em relação a resposta ao tratamento e ao quimioterápico foi utilizada a análise de regressão COX.

O nível de significância adotado para o estudo foi de 5%.

Anexo 2. Relatório do Serviço de Estatística da Câmara de Pesquisa FCM/UNICAMP (continuação).

RESULTADOS

QUADRO 01. Frequencias gerais

Cor Freq % ----- -- 1 45 80.36 2 11 19.64	Sexo Freq % ----- -- 1 48 85.71 2 8 14.29	Óbito Freq % ----- --- 0 28 50.00 1 28 50.00	Recidiva Freq % ----- -- 0 36 64.29 1 20 35.71
obitoperiop Freq % ----- -- 0 50 89.29 1 6 10.71	Id ajuste Freq % ----- -- 0 32 57.14 1 24 42.86	Grau Freq % ----- --- 1 2 3.57 2 43 76.79 3 11 19.64	Respneoadj Freq % ----- -- 0 37 66.07 1 19 33.93
T Freq % ----- -- 0 21 38.89 2 14 25.93 3 19 35.19	N Freq % ----- -- 0 35 62.50 1 10 17.86 2 9 16.07 3 2 3.57	M Freq % ----- --- 0 56 100.00	Estadio Freq % ----- -- 0 19 33.93 IA 2 3.57 IB 5 8.93 IIA 9 16.07 IIB 6 10.71 IIIA 9 16.07 IIIB 4 7.14 IIIC 2 3.57
Localiza Freq % ----- -- 2 36 64.29 3 20 35.71	hemorragia Freq % ----- -- 0 53 94.64 1 3 5.36	fistula Freq % ----- --- 0 43 76.79 1 13 23.21	estenose Freq % ----- -- 0 41 73.21 1 15 26.79
drenatorax Freq % ----- -- 0 11 19.64 1 45 80.36	broncop Freq % ----- -- 0 35 62.50 1 21 37.50	ITU Freq % ----- --- 0 55 98.21 1 1 1.79	commplcadio Freq % ----- -- 0 54 96.43 1 2 3.57
Neoadjuv Freq % ----- -- ALSARRAF 39 69.64 CARBOPLATINA 17 30.36			

Anexo 2. Relatório do Serviço de Estatística da Câmara de Pesquisa FCM/UNICAMP (continuação).

QUADRO 02. Descritivas

Variável	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max
Tempo sobreviv	56	32.34	12.48	37.16	0.07	133.04
Idade	56	55.23	54.00	8.12	40.00	68.00

QUADRO 03. Comparativo variáveis categóricas (teste Qui-quadrado/*teste exato de Fisher)

Idade Resp neoadjuv Frequency Col Pct S resp Resp Total -----+-----+-----+ 0 20 12 32 54.05 63.16 -----+-----+-----+ 1 17 7 24 45.95 36.84 -----+-----+-----+ Total 37 19 56 P-valor; 0.5145	Hemorragia Resp neoadjuv Frequency Col Pct S resp Resp Total -----+-----+-----+ N 35 18 53 94.59 94.74 -----+-----+-----+ S 2 1 3 5.41 5.26 -----+-----+-----+ Total 37 19 56 P-valor; *1.0000	Fistula Resp neoadjuv Frequency Col Pct S resp Resp Total -----+-----+-----+ N 29 14 43 78.38 73.68 -----+-----+-----+ S 8 5 13 21.62 26.32 -----+-----+-----+ Total 37 19 56 P-valor; *0.7449
Estenose Resp neoadjuv Frequency Col Pct S resp Resp Total -----+-----+-----+ N 26 15 41 70.27 78.95 -----+-----+-----+ S 11 4 15 29.73 21.05 -----+-----+-----+ Total 37 19 56 P-valor; 0.4875	Drena tórax Resp neoadjuv Frequency Col Pct S resp Resp Total -----+-----+-----+ N 7 4 11 18.92 21.05 -----+-----+-----+ S 30 15 45 81.08 78.95 -----+-----+-----+ Total 37 19 56 P-valor; *1.0000	Broncop Resp neoadjuv Frequency Col Pct S resp Resp Total -----+-----+-----+ N 22 13 35 59.46 68.42 -----+-----+-----+ S 15 6 21 40.54 31.58 -----+-----+-----+ Total 37 19 56 P-valor; 0.5119
ITU Resp neoadjuv Frequency Col Pct S resp Resp Total -----+-----+-----+ N 37 18 55 100.00 94.74 -----+-----+-----+ S 0 1 1 0.00 5.26 -----+-----+-----+ Total 37 19 56 P-valor; *0.5435	Commpl card Resp neoadjuv Frequency Col Pct S resp Resp Total -----+-----+-----+ N 35 19 54 94.59 100.00 -----+-----+-----+ S 2 0 2 5.41 0.00 -----+-----+-----+ Total 37 19 56 P-valor; *0.3971	Óbito periop Resp neoadjuv Frequency Col Pct S resp Resp Total -----+-----+-----+ N 34 16 50 91.89 84.21 -----+-----+-----+ S 3 3 6 8.11 15.79 -----+-----+-----+ Total 37 19 56 P-valor; *0.3971
Recidiva Resp neoadjuv Frequency Col Pct S resp Resp Total -----+-----+-----+ N 21 15 36 56.76 78.95 -----+-----+-----+ S 16 4 20 43.24 21.05 -----+-----+-----+ Total 37 19 56 P-valor; 0.1008	Neoadjuv Resp neoadjuv Frequency Col Pct S resp Resp Total -----+-----+-----+ ALSARRAF 29 10 39 78.38 52.63 -----+-----+-----+ CARBOPLAT 8 9 17 21.62 47.37 -----+-----+-----+ Total 37 19 56 P-valor; 0.0473	

Anexo 2. Relatório do Serviço de Estatística da Câmara de Pesquisa FCM/UNICAMP (continuação).

QUADRO 04. Comparativo - idade (teste Mann-whitney)

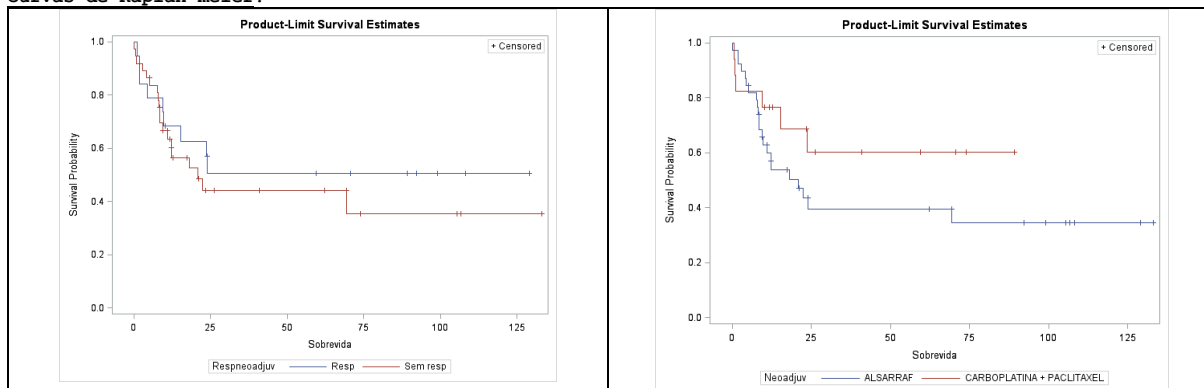
Resp neoadjuv	N	Média	Mediana	D.P.	Min	Max	P-valor
Sem resp	37	55.70	56.00	8.16	41.00	68.00	0.6275
Resp	19	54.32	53.00	8.19	40.00	67.00	

QUADRO 05. Avaliação sobrevida (Regressão Cox)

Variável	n	categoria	p-valor	HR*	IC95%
Resp neoadjuv	56	sem resp x resp	0.4614	1.351	0.607-3.007
Neoadjuv	56	ALSARRAF x carboplat	0.1928	1.825	0.738-4.513

* HR - razão de risco (*hazard ratio*) para óbito;
IC95% - intervalo de confiança para a razão.

Curvas de Kaplan-meier:



REFERÊNCIAS:

- Collett, D. (1994) - *Modelling Survival Data in Medical Research*, Chapman & Hall, Londres.
- Conover, W.J. (1999). *Practical Nonparametric Statistics*. 3^a ed. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque.
- Fleiss, J.L. (1981). *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2^a ed. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque.

PROGRAMA COMPUTACIONAL:

Para análise estatística foram utilizados os seguintes programas computacionais:

The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4. SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, USA.

CERTIFICADO

XVI Semana Brasileira do Aparelho Digestivo



11 a 15 de novembro de 2017

CICB | Brasília | DF

www.sbad2017.com.br

Certificamos que o trabalho

**COMPARAÇÃO ENTRE OS RESPONDEDORES COMPLETOS E OS
NÃO-RESPONDEDORES À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CARCINOMA
EPIDERMÓIDE DO ESÔFAGO LOCALMENTE AVANÇADO APÓS RESSECÇÃO
CIRÚRGICA**

dos autores: JURI PEDREIRA FILARDI ALVES; NELSON ADAMI ANDREOLLO; VALDIR TERCOTI JUNIOR; JOÃO DE SOUZA COELHO NETO; LUIZ ROBERTO LOPES; GIOVANNI DE CARVALHO BERALDO, foi apresentado, na modalidade Temas Livres, no evento XVI Semana Brasileira do Aparelho Digestivo ocorrido de 11 a 15 de novembro de 2017 no Centro Internacional de Convenções do Brasil - CICB em Brasília/DF.

Brasília, 15 de novembro de 2017

DR. FLAVIO EJIMA
Presidente XVI SBAD e Presidente SOBED

DR. FLAVIO QUILICI
Presidente FBG

DR. NICOLAU GREGORI CZEZKO
Presidente CBCD



Realização



Anexo 4. Trabalho publicado em revista científica indexada.

ABCD Arq Bras Cir Dig
2018;31(4):e1405
DOI: /10.1590/0102-672020180001e1405

Artigo Original

RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA (YPT0 YPN0) APÓS QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA NEOADJUVANTES SEGUIDO DE ESOFAGECTOMIA NO CARCINOMA EPIDERMÓIDE AVANÇADO DO ESÔFAGO: RESULTADOS E SOBREVIDA

Pathologic complete response (ypT0 ypN0) after chemotherapy and radiotherapy neoadjuvant followed by esophagectomy in the squamous cell carcinoma of the esophagus

Nelson Adami **ANDREOLLO**¹, Giovanni de Carvalho **BERALDO**¹, Iuri Pedreira Filardi **ALVES**¹, Valdir **TERCIOTI-JUNIOR**¹, José Antonio Possato **FERRER**¹, João de Souza **COELHO-NETO**¹, Luiz Roberto **LOPES**¹

Como citar este artigo: Andreollo NA, Beraldo GC, Alves IPF, Terciotti-Junior V, Ferrer JAP, Coelho-Neto JS, Lopes LR. Resposta patológica completa (ypT0 ypN0) após quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes seguido de esofagectomia no carcinoma epidermoide avançado do esôfago: resultados e sobrevida. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(4):e1405. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1405

Trabalho realizado na 'Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo e Gastrocentro, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP, Brasil

RESUMO - Racional: O carcinoma epidermoide do esôfago é neoplasia de natureza agressiva, que requer tratamento multidisciplinar e tem taxas de sobrevida e prognóstico ainda não satisfatórios. A resposta patológica completa à neoadjuvância com quimioterapia e radioterapia é considerada fator de bom prognóstico e a esofagectomia está indicada. **Objetivo:** Análise de sobrevida dos casos com resposta patológica completa (ypT0 ypN0) à neoadjuvância com quimioterapia e/ou radioterapia, submetidos à esofagectomia. **Métodos:** Entre 1983-2014, 222 esofagectomias foram realizadas e 177 foram submetidas ao tratamento neoadjuvante. Em 34 pacientes, a resposta patológica foi considerada completa. Os prontuários dos pacientes foram revisados retrospectivamente quanto ao tipo de quimioterapia aplicada, quantidade de radioterapia, intervalo entre a terapia neoadjuvante e a operação, índice de massa corporal (IMC), complicações pós-operatórias, tempo de internação hospitalar e sobrevida. **Resultados:** A idade média foi de 55,8 anos. Vinte e cinco pacientes foram submetidos a quimioterapia e radioterapia e nove à radioterapia neoadjuvante. A dose total de radiação variou de 4400 até 5400 cGy. A quimioterapia foi realizada com 5FU, cisplatina e carbotaxol, concomitantemente à radioterapia. A esofagectomia foi transmediastinal, seguida da esofagogastroplastia cervical realizada em média 49,4 dias após a terapia neoadjuvante. O tempo de internação hospitalar foi em média de 14,8 dias. Durante o período de seguimento, 52% dos pacientes submetidos a radioterapia e quimioterapia estavam livres de doença, com 23,6% apresentando sobrevida maior que cinco anos. **Conclusão:** O tratamento neoadjuvante seguido de esofagectomia, nos pacientes com resposta patológica completa, oferece benefícios na sobrevida de portadores de carcinoma epidermoide do esôfago.

DESCRITORES - Esofagectomia. Carcinoma do esôfago. Radioterapia. Quimioterapia. Terapêutica neoadjuvante.

Correspondência:

Nelson Adami Andreollo
E-mail: nandreollo@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 04/07/2018
Aceito para publicação: 24/08/2018

HEADINGS - Esophagectomy. Esophageal carcinoma. Radiotherapy. Chemotherapy. Neoadjuvant therapy.

ABSTRACT - Background: Esophageal squamous cell carcinoma is an aggressive neoplasia that requires a multidisciplinary treatment in which survival and prognosis are still not satisfactory. The complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy is considered a good prognosis factor, and esophagectomy is indicated. **Aim:** Survival analysis of cases with pathologic complete response (ypT0 ypN0) to neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy, submitted to esophagectomy. **Methods:** Between 1983-2014, 222 esophagectomies were performed, and 177 were conducted to neoadjuvant treatment. In 34 patients the pathologic response was considered complete. Medical records of the patients were retrospectively reviewed regarding type of chemotherapy applied, amount of radiotherapy, interval between the neoadjuvant therapy and the surgery, body mass index; postoperative complications; hospital admission time and survival. **Results:** The average age was 55.8 years. Twenty-five patients were subjected to chemotherapy and radiotherapy, and nine to neoadjuvant radiotherapy. The total radiation dose ranged from 4400 until 5400 cGy. The chemotherapy was performed with 5FU, cisplatin, and carbotaxol, concomitantly with the radiotherapy. The esophagectomy was transmediastinal, followed by the cervical esophagogastroplasty performed on an average of 49.4 days after the neoadjuvant therapy. The hospital admission time was an average of 14.8 days. During the follow-up period, 52% of the patients submitted to radiotherapy and chemotherapy were disease-free, with 23.6% of them presenting more than five years survival. **Conclusions:** The neoadjuvant treatment followed by esophagectomy in patients with pathologic complete response is beneficial for the survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de esôfago é câncer agressivo com baixa taxa de sobrevida, considerado o sexto na mortalidade e o oitavo em incidência em todo o mundo. O carcinoma epidermoide (CEC) esofágico é o tipo histológico mais comum, com incidência aumentando com a idade e pico na sétima década, associado na maioria dos pacientes com tabagismo e etilismo^{31,48}.

A terapia neoadjuvante seguida de esofagectomia vem apresentando resultados promissores, e alguns estudos relatam aumento tanto na sobrevida quanto do tempo

 This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

Anexo 4. Trabalho publicado em revista científica indexada (continuação).

livre de doença, além da redução de sua recorrência. A resposta à quimioterapia e radioterapia neoadjuvante varia entre os pacientes, sendo considerados respondedores ou não respondedores. Os respondedores podem mostrar resposta completa ou incompleta. A resposta patológica tumoral completa à terapia neoadjuvante é determinada pela ausência de células tumorais no espécime pós-esofagectomia, que é um bom fator prognóstico no tratamento do câncer de esôfago^{2,8,38,44}.

A esofagectomia associada à linfadenectomia tem sido indicada e defendida como uma boa alternativa por vários autores para pacientes com resposta patológica completa tumoral ao neoadjuvante, respeitando um intervalo de aproximadamente oito semanas entre o término da radioterapia e a operação^{21,46}. Trata-se de procedimento que apresenta alta morbimortalidade, alto custo e deve ser realizado em serviços de saúde com unidades de terapia intensiva, além de cuidados pré e pós-operatórios, e de equipe de enfermagem médica treinada para realizá-lo regularmente^{16,25,40,41}.

O objetivo desta pesquisa foi analisar os resultados e taxa de sobrevida da esofagectomia em pacientes com carcinoma epidermoide de esôfago avançado e que tiveram resposta patológica completa à quimioterapia e radioterapia neoadjuvante

MÉTODO

De 1983 a 2014, 222 esofagectomias foram realizadas no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil em pacientes com carcinoma epidermoide de esôfago. O tratamento neoadjuvante com quimioterapia e radioterapia foi indicado para 177 pacientes, dos quais 34 (19,2%) apresentaram resposta completa patológica (ypT0ypN0). Esses casos tiveram ausência completa de células tumorais na análise histopatológica pós-operatória.

Os prontuários dos pacientes foram revisados retrospectivamente quanto ao tipo de quimioterapia, quantidade de radioterapia, intervalo entre a terapia neoadjuvante e índice de massa corporal, complicações pós-operatórias, tempo de admissão hospitalar, e taxa de sobrevivência.

Análise estatística

A análise de sobrevivência foi realizada através da ANOVA (unidirecional) seguida do teste de comparação múltipla de Dunnett, empregando o GraphPad Prism Versão 6.00 para Windows, (GraphPad Software, La Jolla Califórnia, EUA, www.graphpad.com), com nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

A localização predominante do tumor foi no terço médio do esôfago em 24 casos de 34 (70,6%); 28 dos pacientes eram homens com idades entre 39 e 68 anos (média de 55,8, Tabela 1).

TABELA 1 - Distribuição dos pacientes quanto à localização e neoadjuvância

Localização do tumor	Neoadjuvância				Total	
	RTX		RTX + QTX			
	n	%	n	%	n	%
Médio	9	26,5	15	44,1	24	70,6
Inferior	0	0	10	29,4	10	29,4
Total	9	26,5	25	73,5	34	100

Nove pacientes receberam radioterapia neoadjuvante exclusiva, enquanto outros receberam quimiorradioterapia. A dose total de radiação foi acima de 4.000 cGy em 88% dos pacientes durante o tratamento, variando de 4400-5400 cGy, divididos em 25-30 sessões de 180 cGy por dia. A Tabela 2 mostra as doses recomendadas de radioterapia de acordo

com a localização do tumor.

Os agentes quimioterápicos foram cisplatina e 5FU (esquema Al Sarraf – $n=21$) e carbotoxol e cisplatina ($n=13$); este tratamento foi combinado com radioterapia^{1,11,12,15,23,43}.

TABELA 2 - Distribuição dos pacientes quanto à dose de radiação de acordo com a localização do tumor no esôfago

Localização	Radioterapia (cGy)						Total	
	<4000		4001 – 4500		>4500			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Médio	4	11,8	9	26,5	11	32,3	24	70,6
Inferior	0	0	5	14,7	5	14,7	10	29,4
Total	4	11,8	14	41,2	16	47,0	34	100

A esofagectomia foi realizada durante 30 e 60 dias após a realização da terapia neoadjuvante na maioria dos casos, com tempo médio de 49,4 dias. A esofagectomia transmediastinal foi acompanhada pela esofagogastroplastia cervical e jejunostomia para nutrição enteral pós-operatória em todos os casos. A média do IMC no momento da operação foi de 20,9, variando de 15,8 a 33,3. O tempo de internação hospitalar foi em média de 14,8 dias.

As principais complicações gerais e locais foram: broncopneumonia ($n=6$, 17,6%); infecção do trato urinário ($n=2$, 5,9%); fístula cervical da anastomose esofágico-gástrica ($n=7$, 20,7%); e infecção da ferida ($n=4$, 11,7%). As fístulas cervicais foram tratadas conservadoramente e todos os casos apresentaram boa recuperação sem a necessidade de intervenção.

A Tabela 3 mostra o tempo de sobrevida e o seguimento dos dois grupos. Até a data atual, todos os pacientes submetidos à radioterapia morreram. No entanto, no grupo submetido à quimiorradioterapia neoadjuvante, 11 pacientes morreram até 36 meses após a operação (48%), e 13 (52%) continuam sem doença.

TABELA 3 - Tempo de sobrevida e seguimento dos pacientes com resposta patológica completa à radioterapia (RTX) e quimiorradioterapia (RTX + QTX)

Sobrevida (meses)	RTX	RTX + QTX	Total (%)
Acima de 36	4	17	21 (61,7%)
36 to 60	3	2	5 (14,7%)
> 60	2	6	8 (23,6%)

A Figura 1 mostra a taxa de sobrevivência de pacientes com resposta patológica completa à radioterapia e quimiorradioterapia

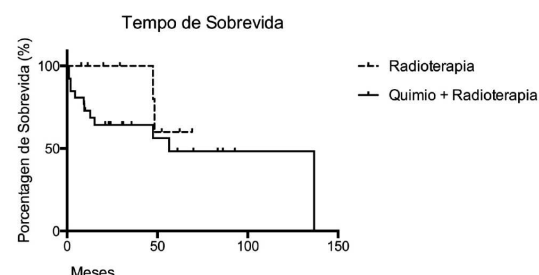


FIGURA 1 - Curva de sobrevida de pacientes com resposta patológica completa após radioterapia e quimiorradioterapia

A análise estatística das curvas de sobrevida não mostrou diferença estatística ($p > 0,05$) entre os tratamentos. No entanto, o número de pacientes submetidos a RTX + QTX com sobrevida e seguimento de 60 meses foi maior em comparação aos submetidos apenas à radioterapia.

Anexo 4. Trabalho publicado em revista científica indexada (continuação).

DISCUSSÃO

A neoadjuvância como estratégia terapêutica no carcinoma epidermoide do esôfago é utilizada há muitos anos^{11,23}. Esta neoadjuvância pode ser apenas radioterapia pré-operatória na área tumoral ou, mais recentemente, a utilização de esquemas com radioterapia e quimioterapia associados, atingindo portanto a área tumoral e possíveis metástases^{15,43}.

Números trabalhos foram publicados avaliando o papel da neoadjuvância no carcinoma epidermoide^{2,17,20,36,39,44,47} quanto ao intervalo e sobrevida livre de doença. O PET-CT tem sido sugerido como método para essa avaliação, ainda com resultados inconclusivos^{16,19,24,29}. No entanto, dúvidas em relação ao benefício na sobrevida global nestes pacientes ainda persistem^{14,35,45}. Além disso, existe necessidade de separar os pacientes que apresentam alguma resposta de redução tumoral à neoadjuvância e aqueles que não apresentam nenhum tipo de redução tumoral⁴⁹.

A escala RCIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – habitualmente utilizada na avaliação destas respostas tumorais à neoadjuvância mostrou-se de pouco valor prático devido às especificidades do esôfago e das suas lesões. Fatores como a diminuição tumoral esofágica ser um evento tardio e a presença de tecido fibrótico ou necrótico após a neoadjuvância prejudicam a utilização de tomografias computadorizadas a fim de estimar a redução tumoral clinicamente³.

Neste contexto, existe a proposta de utilizar a análise histopatológica da peça cirúrgica no pós-operatório a fim de se melhorar a acurácia desta redução tumoral, identificando com precisão os pacientes que realmente apresentaram resposta tumoral à neoadjuvância^{6,30}. Os com ausência de células tumorais no espécime cirúrgico foram definidos como resposta completa e respondedores, e presumivelmente teriam o maior benefício em termos de sobrevida global (28).

Alguns autores agrupam os que responderam à terapia neoadjuvante em: a) pacientes que apresentaram alguma redução no tamanho do tumor na peça cirúrgica em comparação com o período clínico pré-operatório¹⁸; e b) os que tinham ausência completa de células tumorais na análise histopatológica pós-operatória⁷. Ainda salientam que pacientes com resposta patológica completa, sem dúvida, têm o maior benefício da terapia neoadjuvante, devido ao aumento da taxa de sobrevida e intervalo livre de doença^{10,13,32,34,42}. Além disso, a resposta patológica completa é independente do intervalo entre a esofagectomia e a neoadjuvância³⁴.

Stahl et al.³⁷ já em 2005 na Alemanha em um estudo avaliando os resultados da neoadjuvância no câncer de esôfago já haviam encontrado que um terço dos pacientes apresentaram resposta patológica completa após quimiorradioterapia pré-operatória. Concluíram sugerindo que os pacientes com carcinomas epidermoides localmente avançados deveriam ser considerados para neoadjuvância e tratamento cirúrgico.

Meredith et al.²² em 2010 nos EUA em um estudo retrospectivo multicêntrico, identificaram 262 pacientes submetidos à neoadjuvância e esofagectomia. Deste grupo, 106 pacientes (40,5%) tiveram resposta patológica completa; 95 (36,3%) parcial; e 61 (23,3%) sem resposta a neoadjuvância. A taxa de ressecções R0 foi maior entre os pacientes com resposta patológica completa (100%) comparados a 94,7% naqueles com parcial ($p=0,02$) e 87,5% naqueles sem resposta tumoral ($p=0,0007$). Houve 15 (14,2%) recorrências nos com resposta patológica completa; 22 (23,7%) nos com resposta parcial; e 17 (28,8%) naqueles sem resposta tumoral ($p=0,04$). Os pacientes com resposta patológica completa obtiveram sobrevida em cinco anos livre de doença e sobrevida global de 52% e 52%, respectivamente, em comparação com 36% e 38% naqueles com resposta parcial, e 22% e 19% naqueles sem resposta ($p<0,0001$, $p<0,0001$). Os autores, portanto, concluíram que os tratados com neoadjuvância e que obtiveram resposta

patológica completa apresentaram taxa maior de ressecções R0, taxa menor de recorrências e sobrevidas maiores.

Em uma tentativa de quantificar o benefício da resposta patológica completa na sobrevida, Scheer et al.³² em 2012 reuniram dados de 22 artigos previamente publicados. Após a análise estatística, estes autores encontraram que a sobrevida global dos pacientes com resposta patológica completa foi de 93,1%, 75,0% e 50,0% em 2, 3 e 5 anos, respectivamente. Entretanto, esta sobrevida nos mesmos períodos foi de 36,8%, 29,0% e 22,6% nos pacientes com tumor residual ($p<0,025$). Os tempos de sobrevida em média para os pacientes com resposta patológica completa foram significativamente maiores do que aqueles com tumor residual ($p=0,011$). Os autores deste estudo concluíram, então, que os dados sugeriam que os pacientes com resposta patológica completa possuem probabilidade duas a três vezes maior de sobrevida em comparação com os pacientes com tumor residual na esofagectomia.

Orditura et al.²⁶ em 2012 na Itália revisaram retrospectivamente 113 pacientes com câncer de esôfago submetidos à radioquimioterapia pré-operatória. Encontraram que a diferença na sobrevida entre pacientes com resposta patológica completa e com resposta parcial ou sem resposta tumoral após a neoadjuvância foi estatisticamente significativa ($p=0,0002$, HR=0,21, 95% CI 0,18-0,60). Acrescentam, ainda, que na análise multivariada, a resposta patológica completa foi uma das variáveis associadas com o aumento da sobrevida global. Estes autores concluíram que os pacientes com resposta patológica completa obtiveram probabilidade de sobrevida significativamente maior após a neoadjuvância em comparação com os pacientes com resposta parcial ou sem resposta.

Siddiqui et al.³³ em 2014 nos E.U.A. analisaram retrospectivamente um grupo de 106 pacientes submetidos a neoadjuvância e esofagectomia. Foi observado neste estudo a ocorrência de resposta patológica completa em 29% dos casos ($n=31$) os quais obtiveram sobrevida global de 52 meses. Esta sobrevida foi muito superior aos 31,2 meses de sobrevida global de todo o grupo. E, ainda, também superior aos 40 meses de sobrevida dos pacientes que apresentaram algum grau de redução tumoral sem, no entanto, a resposta patológica completa.

Uma extensa revisão sobre a quimiorradioterapia neoadjuvante realizada por Smithers et al.³⁶ em 2013 concluíram sobre o papel da resposta patológica completa: a) os pacientes que apresentaram a resposta patológica completa após quimiorradioterapia pré-operatória tiveram prognóstico melhor que aqueles com respostas parciais; b) pacientes com resposta patológica completa após quimioterapia pré-operatória tiveram sobrevida melhor em comparação com os que não apresentaram resposta tumoral; c) as taxas de resposta patológica completa após quimiorradioterapia pré-operatória variaram entre 13-49%, sem uma clara relação com a histologia (espinocelular ou adenocarcinoma), dose de radiação, agentes quimioterápicos (até 2010) e o intervalo de tempo entre a ressecção e o final da terapêutica neoadjuvante; d) as taxas de resposta patológica completa aumentam com o aumento da dose total de radioterapia, com tempos menores de tratamento, com pacientes mais jovens e doses maiores de quimioterápicos; e) as taxas de resposta patológica completa são maiores após quimiorradioterapia pré-operatória em comparação com quimioterapia pré-operatória.

A análise final caso a caso dos resultados mostrou que 19,2% dos tumores tratados tinham resposta completa patológica. Comparando as taxas de sobrevida dos dois grupos, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. No entanto, a curva de sobrevida de pacientes previamente submetidos à radioterapia e quimioterapia indicou que mais pacientes tinham mais de cinco anos de sobrevida³⁶.

A revisão da literatura mostra que os autores recomendam a esofagectomia em pacientes com resposta patológica completa, e são eles os com melhor sobrevida com o tratamento neoadjuvante. Ressaltam que a esofagectomia deve ser indicada em serviços de saúde com equipes médicas especializadas

Anexo 4. Trabalho publicado em revista científica indexada (continuação).

e em hospitais com recursos de terapia intensiva onde esse procedimento é feito rotineiramente^{3,10,11,14,18,22,27,28,32,34}.

O'Sullivan et al.²⁷ revisaram os métodos para classificar a resposta tumoral aos tratamentos neoadjuvantes e concluíram que a endoscopia, a TC e a PET-TC não são suficientemente sensíveis para confirmar a resposta completa, e, por isso, é essencial identificar os biomarcadores da presença ou ausência de doença neoplásica em pacientes que podem se beneficiar da esofagectomia.

Bollschweiler et al.⁵ discutem a importância do desenvolvimento de métodos de previsão de resposta do tumor, a fim de identificar respondedores antes de iniciar tratamentos neoadjuvantes. Vários estudos retrospectivos empregam marcadores moleculares para predição de resposta; no entanto, eles não são clinicamente utilizáveis. Outra questão é a avaliação da resposta tumoral após o protocolo de tratamento neoadjuvante. Perspectiva futura pode ser a combinação de técnicas de imagem e marcadores moleculares especiais para terapia individualizada⁵.

Diante dos resultados limitados de sobrevida no tratamento cirúrgico exclusivo no CEC de esôfago, a neoadjuvância se consolida como boa estratégia terapêutica. Portanto, o grupo de pacientes que apresentaram resposta patológica completa, como definido anteriormente, constitui-se naquele que apresenta o maior benefício com a neoadjuvância.

CONCLUSÃO

Os resultados de sobrevida encontrados no presente trabalho encoraja a persistência na conduta de neoadjuvância no CEC de esôfago, trazendo benefícios na sobrevida, especialmente no subgrupo analisado com resposta patológica completa.

REFERÊNCIAS

- al-Sarraf M. Cisplatin combinations in the treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol*. 1994;21(5 Suppl 12):28-34.
- Andreollo NA, Terciotti V, Jr, Lopes LR, Coelho-Neto J de S. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery compared with surgery alone in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(2):101-6.
- Bain GH, Petty RD. Predicting response to treatment in gastroesophageal junction adenocarcinomas: combining clinical, imaging, and molecular biomarkers. *Oncologist*. 2010;15(3):270-84.
- Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, Uema RH, Salum RA, Ribeiro-Junior U, Ceconello I. Prognostic factors and survival analysis in esophageal carcinoma. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(3):138-141.
- Bollschweiler E, Hölscher AH, Schmidt M, Warnecke-Eberz U. Neoadjuvant treatment for advanced esophageal cancer: response assessment before surgery and how to predict response to chemoradiation before starting treatment. *Chin J Cancer Res*. 2015;27(3):221-30.
- Chao YK, Yeh CJ, Chuang WY, Fan KH, Hsieh MJ, Chu Y, Cheng AJ, Liu HP. Prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in pT0N0 esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2009;100(7):559-62.
- Chao YK, Liu HP, Hsieh MJ, Wu YC, Liu YH, Yeh CH, Chang HK, Tseng CK. Lymph node dissection after chemoradiation in esophageal cancer: a subgroup analysis of patients with and without pathological response. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(11):3500-5.
- Chiu CH, Chao YK, Chang HK, Tseng CK, Chan SC, Liu YH, Chen WH. Interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for esophageal squamous cell carcinoma: does delayed surgery impact outcome? *Ann Surg Oncol*. 2013;20(13):4245-51.
- Dittrick GW, Weber JM, Shridhar R, Hoffe S, Melis M, Almanna K, Barthel J, McLoughlin J, Karl RC, Meredith KL. Pathologic nonresponders after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer demonstrate no survival benefit compared with patients treated with primary esophagectomy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1678-84.
- Donahue JM, Nichols FC, Li Z, Schomas DA, Allen MS, Cassivi SD, et al. Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):392-8.
- Haisley KR, Hart KD, Nabavizadeh N, Bensch KG, Vaccaro GM, Thomas CR Jr, Schipper PH, Hunter JG, Dolan JP. Neoadjuvant chemoradiotherapy with concurrent cisplatin/5-fluorouracil is associated with increased pathologic complete response and improved survival compared to carboplatin/paclitaxel in patients with locally advanced esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2017;30(7):1-7.
- Herskovic A, Al-Sarraf M. Combination of 5-Fluorouracil and Radiation in Esophageal Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 1997;7(4):283-90.
- Herskovic A, Russell W, Liptay M, Fidler MJ, Al-Sarraf M. Esophageal carcinoma advances in treatment results for locally advanced disease: review. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1095-103.
- Hsu PK, Chien LI, Huang CS, Hsieh CC, Wu YC, Hsu WH, Chou TY. Comparison of survival among neoadjuvant chemoradiation responders, non-responders and patients receiving primary resection for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: does neoadjuvant chemoradiation benefit all? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(3):460-6.
- Hulshof MC, van Laarhoven HW. Chemoradiotherapy in tumours of the esophagus and gastro-oesophageal junction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(4):551-63.
- Jayachandran P, Pai RK, Quon A, Graves E, Krakow TE, La T, Loo BW Jr, Koong AC, Chang DT. Postchemoradiotherapy positron emission tomography predicts pathologic response and survival in patients with esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):471-7.
- Kajiyama Y, Hattori K, Tomita N, Amano T, Iwanuma Y, Narumi K, Udagawa H, Tsurumaru M. Histopathologic effects of neoadjuvant therapies for advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: multivariate analysis of predictive factors and p53 overexpression. *Dis Esophagus*. 2002;15(1):61-6.
- Kim MK, Cho KJ, Park SI, Kim YH, Kim JH, Song HY, Shin JH, Jung HY, Lee GH, Choi KD, Song HJ, Ryu JS, Kim SB. Initial stage affects survival even after complete pathologic remission is achieved in locally advanced esophageal cancer: analysis of 70 patients with pathologic major response after preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(1):115-21.
- Klayton T, Li T, Yu JQ, Keller L, Cheng J, Cohen SJ, Meropol NJ, Scott W, Xu-Welliver M, Konski A. The role of qualitative and quantitative analysis of F18-FDG positron emission tomography in predicting pathologic response following chemoradiotherapy in patients with esophageal carcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2012;43(4):612-8.
- Kuroda J, Yoshida M, Kitajima M, Yanagisawa A, Matsubara T, Yamaguchi T, Osamura Y, Ohta K, Kubota K, Beck Y, Yamashita Y. Utility of preoperative chemoradiotherapy for advanced esophageal carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27 Suppl 3:88-94.
- MacGuill M, Mulligan E, Ravi N, Rowley S, Byrne PJ, Hollywood D, Kennedy J, Keeling PN, Reynolds JV. Clinicopathologic factors predicting complete pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2006;19(4):273-6.
- Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, Siegel EM, McLoughlin J, Hoffe S, Marcovalerio M, Shah N, Kelley S, Karl R. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):1159-67.
- Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Chow WB, Ko CY, Bentrem DJ. Use of multimodality neoadjuvant therapy for esophageal cancer in the United States: assessment of 987 hospitals. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):357-64.
- Metsier U, Rashidi F, Moshonov H, Wong R, Knox J, Guindi M, Darling G. F-FDG-PET/CT in assessing response to neoadjuvant chemoradiotherapy for potentially resectable locally advanced esophageal cancer. *Ann Nucl Med*. 2014;28(4):295-303.
- Murphy CC, Incalcaterra JR, Albright HW, Correa AM, Swisher SG, Hofstetter WL. Pretreatment patient comorbidity and tobacco use increase cost and risk of postoperative complications after esophagectomy at a high-volume cancer center. *J Oncol Pract*. 2013;9(5):233-9.
- Orditura M, Galizia G, Morgillo F, Martinelli E, Lieto E, Vitiello F, Di Martino N, Pacelli R, Renda A, Ciardiello F, De Vita F. Complete response to preoperative chemoradiation and survival in esophageal cancer: a pooled analysis of three single-institution phase II trials. *Dis Esophagus*. 2012;25(2):130-6.
- O'Sullivan KE, Hurley ET, Hurley JP. Understanding Complete Pathologic Response in Esophageal Cancer: Implications for Management and Survival. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:518281.
- Park JW, Kim JH, Choi EK, Lee SW, Yoon SM, Song SY, Lee YS, Kim SB, Park SI, Ahn SD. Prognosis of esophageal cancer patients with pathologic complete response after preoperative concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):691-7.
- Piessen G, Petyt G, Duhamel A, Mirabel X, Huglo D, Mariette C. Ineffectiveness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg*. 2013;258(1):66-76.
- Rohatgi P, Swisher SG, Correa AM, Wu TT, Liao Z, Komaki R, Walsh GL, Vaporciyan AA, Rice DC, Roth JA, Ajani JA. Characterization of pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy in carcinoma of the esophagus and outcome after pathologic complete response. *Cancer*. 2005;104(11):2365-72.
- Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2499-509.
- Scheer RV, Fakiris AJ, Johnstone PA. Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(4):996-1001.

Anexo 4. Trabalho publicado em revista científica indexada (continuação).

33. Siddiqui FA, Atkins KM, Diggs BS, Thomas CR, Jr., Hunter JG, Dolan JP. Overall survival analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy and esophagectomy for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5(2):86-91.
34. Singla S, Gabriel E, Alnaji R, Du W, Attwood K, Nava H, Hochwald SN, Kukar M. Complete pathologic response is independent of the timing of esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(1):73-79.
35. Slater MS, Holland J, Faigel DO, Sheppard BC, Deveney CW. Does neoadjuvant chemoradiation downstage esophageal carcinoma? *Am J Surg.* 2001;181(5):440-4.
36. Smithers BM, Thomson I. Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer. *Thorac Surg Clin.* 2013;23(4):509-23.
37. Stahl M1, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, Schmitt G, Franke C, Wilke H. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2310-7.
38. Swisher SG, Hofstetter W, Komaki R, Correa AM, Erasmus J, Lee JH, Liao Z, Maru D, Mehran R, Patel S, Rice DC, Roth JA, Vaporciyan AA, Walsh GL, Ajani JA. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(3):892-898.
39. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho Neto J de S, Andreollo NA. New aspects of neoadjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of medical literature. *Arq Bras Cir Dig.* 2009;22:33-40.
40. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho-Neto J de S, Andreollo NA. Does neoadjuvant therapy increase postoperative complications of esophagectomy? *Arq Bras Cir Dig.* 2010;23:168-72.
41. Terciotti Junior V, Lopes LR, Coelho Neto J de S, Carvalheira JB, Andreollo NA. Local effectiveness and complications of neoadjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma: radiotherapy versus chemoradiotherapy. *Rev Col Bras Cir.* 2011;38(4):227-34.
42. Triboulet JP, Amrouni H, Guillem P, Vandenhaute B, Lecomte-Houcke M, Adenis A. Long term results of esophageal epidermoid cancers in complete remission after preoperative chemo-radiotherapy. *Ann Chir.* 1998;52(6):503-8.
43. Tustumi F, Kimura, CMS, Takeda FR, Sallum RAA, Ribeiro-Junior U, Cecconello I. Evaluation of lymphatic spread, visceral metastasis and tumoral local invasion in esophageal carcinomas. *Arq Bras Cir Dig.* 2016; 29(4), 215-217.
44. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84.
45. van Hagen P, Wijnhoven BP, Nafteux P, Moons J, Haustermans K, De Hertogh G, van Lanschot JJ, Lerut T. Recurrence pattern in patients with a pathologically complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2013;100(2):267-73.
46. Yi Y, Li B, Sun H, Zhang Z, Gong H, Li H, Huang W, Wang Z. Predictors of sensitivity to chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 2010;31(4):333-40.
47. Zhang X, Watson DL, Jamieson GG, Bessell JR, Devitt PG. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Dis Esophagus.* 2005;18(2):104-8.
48. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5598-606.

Anexo 4. Trabalho publicado em revista científica indexada (continuação).

ABCD Arq Bras Cir Dig

2018;31(4):e1405

DOI: /10.1590/0102-672020180001e1405

Original Article

PATHOLOGIC COMPLETE RESPONSE (YPT0 YPN0) AFTER CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY NEOADJUVANT FOLLOWED BY ESOPHAGECTOMY IN THE SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS

Resposta patológica completa (ypt0 ypn0) após quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes seguido de esofagectomia no carcinoma epidermoide avançado do esôfago: resultados e sobrevida

Nelson Adami **ANDREOLLO**¹, Giovanni de Carvalho **BERALDO**¹, Iuri Pedreira Filardi **ALVES**¹, Valdir **TERCIOTI-JUNIOR**¹, José Antonio Possato **FERRER**¹, João de Souza **COELHO-NETO**¹, Luiz Roberto **LOPES**¹

How to cite this article: Andreollo NA, Beraldo GC, Alves IPF, Terciotti-Junior V, Ferrer JAP, Coelho-Neto JS, Lopes LR. Pathologic complete response (ypt0 ypn0) after chemotherapy and radiotherapy neoadjuvant followed by esophagectomy in the squamous cell carcinoma of the esophagus . ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(4):e1405. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1405

From the ¹Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo e Gastrocentro, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP (¹Digestive Diseases Surgical Unit and Gastrocenter, Department of Surgery, School of Medical Sciences, State University of Campinas – UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

ABSTRACT - Background: Esophageal squamous cell carcinoma is an aggressive neoplasia that requires a multidisciplinary treatment in which survival and prognosis are still not satisfactory. The complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy is considered a good prognosis factor, and esophagectomy is indicated. **Aim:** Survival analysis of cases with pathologic complete response (ypT0 ypN0) to neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy, submitted to esophagectomy. **Methods:** Between 1983-2014, 222 esophagectomies were performed, and 177 were conducted to neoadjuvant treatment. In 34 patients the pathologic response was considered complete. Medical records of the patients were retrospectively reviewed regarding type of chemotherapy applied, amount of radiotherapy, interval between the neoadjuvant therapy and the surgery, body mass index; postoperative complications; hospital admission time and survival. **Results:** The average age was 55.8 years. Twenty-five patients were subjected to chemotherapy and radiotherapy, and nine to neoadjuvant radiotherapy. The total radiation dose ranged from 4400 until 5400 cGy. The chemotherapy was performed with 5FU, cisplatin, and carboplatin, concomitantly with the radiotherapy. The esophagectomy was transmediastinal, followed by the cervical esophagogastroplasty performed on an average of 49.4 days after the neoadjuvant therapy. The hospital admission time was an average of 14.8 days. During the follow-up period, 52% of the patients submitted to radiotherapy and chemotherapy were disease-free, with 23.6% of them presenting more than five years survival. **Conclusions:** The neoadjuvant treatment followed by esophagectomy in patients with pathologic complete response is beneficial for the survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma.

HEADINGS - Esophagectomy. Esophageal carcinoma. Radiotherapy. Chemotherapy. Neoadjuvant therapy.

Correspondence

Nelson Adami Andreollo

E-mail: nandreollo@hotmail.com

Financial source: none

Conflict of interest: none

Received for publication: 04/07/2018

Accepted for publication: 24/08/2018

DESCRIPTORES - Esophagectomia. Carcinoma do esôfago. Radioterapia. Quimioterapia. Terapêutica neoadjuvante.

RESUMO - Racional: O carcinoma epidermoide do esôfago é neoplasia de natureza agressiva, que requer tratamento multidisciplinar e tem taxas de sobrevida e prognóstico ainda não satisfatórios. A resposta patológica completa à neoadjuvância com quimioterapia e radioterapia é considerada fator de bom prognóstico e a esofagectomia está indicada. **Objetivo:** Análise de sobrevida dos casos com resposta patológica completa (ypT0 ypN0) à neoadjuvância com quimioterapia e/ou radioterapia, submetidos à esofagectomia. **Métodos:** Entre 1983-2014, 222 esofagectomias foram realizadas e 177 foram submetidas ao tratamento neoadjuvante. Em 34 pacientes, a resposta patológica foi considerada completa. Os prontuários dos pacientes foram revisados retrospectivamente quanto ao tipo de quimioterapia aplicada, quantidade de radioterapia, intervalo entre a terapia neoadjuvante e a operação, índice de massa corporal (IMC), complicações pós-operatórias, tempo de internação hospitalar e sobrevida. **Resultados:** A idade média foi de 55,8 anos. Vinte e cinco pacientes foram submetidos a quimioterapia e radioterapia e nove à radioterapia neoadjuvante. A dose total de radiação variou de 4400 até 5400 cGy. A quimioterapia foi realizada com 5FU, cisplatina e carboplatina, concomitantemente à radioterapia. A esofagectomia foi transmediastinal, seguida da esofagogastroplastia cervical realizada em média 49,4 dias após a terapia neoadjuvante. O tempo de internação hospitalar foi em média de 14,8 dias. Durante o período de seguimento, 52% dos pacientes submetidos a radioterapia e quimioterapia estavam livres de doença, com 23,6% apresentando sobrevida maior que cinco anos. **Conclusão:** O tratamento neoadjuvante seguido de esofagectomia, nos pacientes com resposta patológica completa, oferece benefícios na sobrevida de portadores de carcinoma epidermoide do esôfago.

INTRODUCTION

Esophageal carcinoma is an aggressive cancer with low survival rate, the sixth in mortality and the eighth in incidence around the world. The esophageal squamous cell carcinoma (SCC) is the most common histological type, with incidence increasing with age, and peak in the seventh decade, associated in the majority of patients with smoking and alcohol consumption^{31,48}.

The neoadjuvant therapy followed by esophagectomy has been presenting promising results, and some studies reported increase of both the survival rate and the

 This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

Anexo 4. Trabalho publicado em revista científica indexada (continuação).

disease-free time, and also the reduction of its recurrence. The response to the neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy varies among the patients, and they were considered responders or nonresponders. The responders might show complete or incomplete response. The tumoral complete pathologic response to the neoadjuvant therapy is determined by the absence of tumoral cells in the post-esophagectomy specimen, which is a good prognostic factor in the treatment of esophageal cancer^{2,8,38,44}.

The esophagectomy associated with lymphadenectomy has been indicated and defended as a good alternative by several authors for patients with tumoral complete pathologic response to neoadjuvant, respecting an interval of approximately eight weeks between the end of the radiotherapy and the surgery^{21,46}. This is a procedure that has high morbimortality rate, high cost, and should be performed in health services with intensive care units, besides pre- and postoperative care, and trained medical nursing staff that are used to perform it regularly^{16,25,40, 41}.

The aim of this research was to analyze the results and survival rate of esophagectomy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma and who had complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy.

METHOD

From 1983 until 2014, 222 esophagectomies were performed in the University Hospital of the University of Campinas (Unicamp), Campinas, SP Brazil, in patients with esophageal squamous cell carcinoma. The neoadjuvant treatment with chemotherapy and radiotherapy was indicated for 177 patients, from which 34 cases (19.2%) presented pathologic complete response (ypT0ypN0). These cases had complete absence of tumor cells in postoperative histopathological analysis.

The medical records of the patients were retrospectively reviewed regarding the type of chemotherapy, amount of radiotherapy, interval between the neoadjuvant therapy and the body mass index, postoperative complications, hospital admission time and survival rate.

Statistical analysis

The survival analysis was performed through the ANOVA (one-way) followed by the multiple comparison test of Dunnett, employing GraphPad Prism Version 6.00 for Windows, (GraphPad Software, La Jolla Califórnia, USA, www.graphpad.com), with significance level of 5% ($p < 0,05$).

RESULTS

The predominant location of the tumor was in the middle third of the esophagus in 24 cases out of 34 (70.6%); 28 of them were men with ages from 39 to 68 years (average 55.8 y).

Table 1 shows the distribution of patients regarding neoadjuvant and tumor location.

TABLE 1 - Distribution of patients for neoadjuvant regarding the tumor location in the esophagus

Tumor location	Neoadjuvant				Total	
	RTX		RTX + QTX			
	n	%	n	%	n	%
Middle	9	26.5	15	44.1	24	70.6
Inferior	0	0	10	29.4	10	29.4
Total	9	26.5	25	73.5	34	100

RTX=exclusive radiotherapy; RTX + QTX=radiotherapy combined with chemotherapy

Nine patients received exclusive neoadjuvant radiotherapy, while others received chemoradiotherapy. The total radiation

dose was above 4000 cGy in 88% of the patients during therapy, ranging from 4400-5400 cGy, divided in 25 to 30 sessions of 180 cGy per day. Table 2 shows the recommended doses of radiotherapy according to the tumor location.

The chemotherapeutic agents were cisplatin and 5FU (scheme Al Sarraf - for 21 patients) and carboplatin and cisplatin (n=13); this treatment was combined with radiotherapy^{11,11,12,15,23,43}.

TABLE 2 - Distribution of patients regarding radiation dose according to the tumor location in the esophagus

Tumor location	Radiotherapy (cGy)						Total	
	<4000		4001 to 4500		>4500			
	n	%	N	%	n	%	n	%
Middle	4	11.8	9	26.5	11	32.3	24	70.6
Inferior	0	0	5	14.7	5	14.7	10	29.4
Total	4	11.8	14	41.2	16	47.0	34	100

The esophagectomy was performed during 30-60 days after the completion of the neoadjuvant therapy in most cases, with an average time of 49.4 days. The transmediastinal esophagectomy was followed by the cervical esophagogastroplasty and jejunostomy for postoperative enteral nutrition in all cases. The average BMI at the time of surgery was 20.9, ranging from 15.8 to 33.3. The hospital admission time was an average of 14.8 days.

The main general and local complications were: bronchopneumonia (n=6, 17.6%); urinary tract infection (n=2, 5.9%); cervical fistula of the esophageal-gastric anastomosis (n=7, 20.7%); and wound infection (n=4, 11.7%). Cervical fistulas were treated conservatively and all cases showed good recovery without the need for intervention.

Table 3 shows the survival time and follow-up of the two groups. Until the current date, all patients subjected to radiotherapy have died. However, in the group submitted to neoadjuvant chemoradiotherapy, 11 patients have died up to 36 months after surgery (48%), and 13 (52%) keep being disease-free.

TABLE 3 - Survival time and follow-up of patients with pathologic complete response to radiotherapy (RTX) and chemoradiotherapy (RTX + QTX)

Survival (months)	RTX	RTX + QTX	Total (%)
Up to 36	4	17	21 (61.7%)
36 to 60	3	2	5 (14.7%)
> 60	2	6	8 (23.6%)

The Figure 1 shows the survival rate of patients with pathologic complete response to radiotherapy and chemoradiotherapy

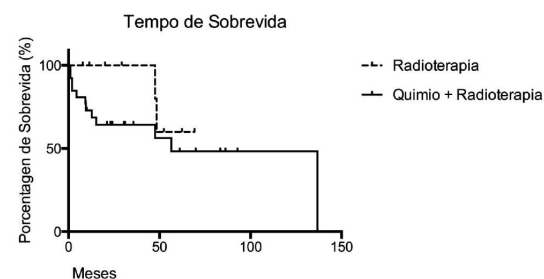


FIGURE 1 - Survival curve of patients with pathologic complete response after radiotherapy and chemoradiotherapy

Statistical analysis of the survival curves showed no statistical difference ($p > 0.05$) between the treatments. However, the number of patients undergoing RTX + QTX with survival and follow-up of 60 months was higher compared to the ones submitted only to radiotherapy.

Anexo 4. Trabalho publicado em revista científica indexada (continuação).

DISCUSSION

The neoadjuvant therapy as a therapeutic strategy in esophageal squamous cell carcinoma has been used for many years^{19,20}. This neoadjuvance may be only preoperative radiotherapy in the tumor area or, more recently, the use of associated radiotherapy and chemotherapy, thus affecting the tumor area and possible metastases^{15,43}.

Several recent publications assess the role of neoadjuvant therapy in squamous cell carcinoma^{2,17,20,36,39,44,47}, regarding the disease-free interval and survival. The PET-CT has been suggested as a method for this assessment, still with inconclusive results^{2,17,20,36,39,44,47}. However, doubts on the benefits for global survival of patients still persist^{14,35,45}. Furthermore, it is essential to separate patients with some response of tumor reduction to neoadjuvant therapy from those who do not exhibit any tumor reduction^{4,9}.

The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors scale (RCIST), commonly employed to evaluate tumor responses to neoadjuvant therapy, was not very feasible to be used due to the specificities of the esophagus and its injuries. Factors such as the esophageal tumor reduction being a late event, and the presence of fibrotic or necrotic tissue after the neoadjuvant made harder the use of computed tomography (CT) in order to medically estimate tumor reduction³.

In that scenario, the use of histopathology of post-surgery specimen in order to improve the accuracy of tumor reduction is suggested since it precisely identifies patients who actually had a tumor response to the neoadjuvant^{6,30}. Patients with absence of tumor cells in the surgical specimen were defined as pathologic complete response holders, and presumably would have the greatest benefit in terms of overall survival²⁸.

Some authors group the responders to neoadjuvant therapy in: a) patients who showed some reduction in tumor size in the surgical specimen as compared to the preoperative clinical period¹⁸; and b) patients who had complete absence of tumor cells in postoperative histopathological analysis⁷. Patients with pathologic complete response undoubtedly have the greatest benefit of neoadjuvant therapy due to the increase of survival rate and disease-free interval^{10,13,32,34,42}. In addition, the complete pathological response is independent of the interval between esophagectomy and neoadjuvance³⁴.

Stahl et al.³⁷, in Germany in 2005, analysing the neoadjuvant therapy for esophageal cancer had already discovered that one third of patients have had pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy. They suggested that patients with locally advanced squamous cell carcinoma should be considered for neoadjuvant therapy and surgery.

Meredith et al.²², in USA in 2010, identified in a retrospective multicentric study, 262 patients who were subjected to neoadjuvant therapy and esophagectomy. From these ones, 106 patients (40.5%) had pathologic complete response, 95 (36.3%), pathologic partial response and 61 (23.3%), pathologic non-response to neoadjuvant therapy. The R0 resection rate was higher among patients with pathologic complete response (100%), compared to 94.7% in those with partial response ($p=0.02$), and 87.5% in those without response ($p=0.0007$). There were 15 (14.2%) recurrences in patients with pathologic complete response, 22 (23.7%) in those with partial response, and 17 (28.8%) in those without tumoral response ($p=0.04$). Patients with pathologic complete response had five years disease-free survival, and overall survival of 52% and 52%, respectively, compared with 36% and 38% in those with partial response and 22% and 19% in those without response ($p<0.0001$, $p<0.0001$). Therefore, the authors concluded that patients treated with neoadjuvant therapy with pathologic complete response have had higher rate of R0 resections, lower rate of recurrence, and increased survival.

Attempting to measure the benefit of the pathologic complete response on the survival rate, in 2012, Scheer et al.³²

collected data from 22 previously published articles. According to their statistical analysis, the overall survival of patients with complete pathological response was 93.1%, 75.0%, and 50.0%, at 2, 3, and 5 years respectively. However, survival in the same periods was 36.8%, 29.0%, and 22.6% in patients with residual tumor ($p<0.025$). The average survival of patients with pathologic complete response was significantly higher than in those with residual tumor ($p=0.011$). In conclusion, the authors argue that the data suggest the likelihood of survival of patients with pathologic complete response is two or three times higher when compared with esophagectomy patients with residual tumor.

Orditura et al.²⁶ in Italy in 2012, retrospectively reviewed 113 patients with esophageal cancer submitted to preoperative radiochemotherapy. According to them, the difference in survival between patients with pathologic complete response and patients with partial response or without response, after the neoadjuvant therapy, was statistically significant ($p=0.0002$, HR=0.21, 95% CI 0.18 to 0.60). They also state that, in the multivariate analysis, the pathologic complete response was one of the variables associated with the increase of overall survival. In conclusion, they said that patients with pathologic complete response obtained a significantly higher probability of survival after neoadjuvant therapy, compared to patients with partial response or without response.

Siddiqui et al.³³ in USA in 2014, retrospectively analyzed a group of 106 patients who were submitted to neoadjuvant therapy and esophagectomy. They noticed the occurrence of pathologic complete response in 29% of cases ($n=31$) who obtained an overall survival of 52 months, which was much higher than the 31.2 months survival of the entire group. Furthermore, it was also higher than the 40 months survival of patients that had some tumor reduction, however without pathologic complete response.

An extensive review about neoadjuvant chemoradiotherapy performed by Smithers et al.³⁶ in 2013, concluded about the role of the pathologic complete response: a) patients who have had a complete response after preoperative chemoradiotherapy had a better prognosis than those with partial pathological responses; b) patients with complete pathologic complete response after preoperative chemotherapy had improved survival rate, compared with patients without tumor response; c) pathologic complete response rates after preoperative chemoradiotherapy ranged from 13% to 49%, with no clear relation with histology (squamous and adenocarcinoma), radiation dose, chemotherapeutic agents (up to 2010) and interval between resection and end of neoadjuvant therapy; d) The pathologic complete response rates increased with the growth of the total radiation dose, the smaller treatment times and the younger patients with higher doses of chemotherapy; e) The pathologic complete response rates are higher after preoperative chemoradiotherapy, compared with preoperative chemotherapy.

The final case-by-case analysis of the results showed that 19.2% of the treated tumors had pathologic complete response. Comparing the survival rates of the two groups, no statistical significant difference was found. However, the survival curve of patients previously subjected to radiotherapy and chemotherapy indicated that more patients had more than five years survival³⁶.

The literature review shows that the authors recommend esophagectomy in patients with pathologic complete response and those are the patients with better survival benefit with the neoadjuvant treatment. They emphasize that the esophagectomy should be indicated at health services with specialized medical teams and in hospitals with intensive care resources where this procedure is routinely done^{9,10,11,14,18,22,27,28,32,34}.

O'Sullivan et al.²⁷ reviewed the methods to classify tumor response to neoadjuvant treatments and concluded that the endoscopy, CT and PET-CT, are not sufficiently sensitive to

Anexo 4. Trabalho publicado em revista científica indexada (continuação).

confirm the complete response as reliable, and due to this it is essential to identify the biomarkers of the presence or absence of neoplastic disease in patients who can benefit from the esophagectomy.

Bollschweiler et al.⁵ discuss the importance of developing predicting tumor response methods in order to identify responders before starting neoadjuvant treatments. Several retrospective studies employ molecular markers for response prediction, however, they are not clinically usable. Another issue is the assessment of tumor response after the neoadjuvant treatment protocol. A future prospect might be the combination of imaging techniques and special molecular markers for individualized therapy.

Considering the limited results of survival from surgical treatment in esophageal SCC, the neoadjuvant therapy consolidates itself as a good therapeutic strategy. Therefore, the group of patients who experienced pathologic complete response, as defined above, is the one with greater benefit from the neoadjuvant therapy.

CONCLUSION

The neoadjuvant treatment followed by esophagectomy in patients with pathologic complete response is beneficial for the survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma.

REFERENCES

1. al-Sarraf M. Cisplatin combinations in the treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol*. 1994;21(5 Suppl 12):28-34.
2. Andreollo NA, Terciotti V, Jr., Lopes LR, Coelho-Neto J de S. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery compared with surgery alone in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(2):101-6.
3. Bain GH, Petty RD. Predicting response to treatment in gastroesophageal junction adenocarcinomas: combining clinical, imaging, and molecular biomarkers. *Oncologist*. 2010;15(3):270-84.
4. Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, Uema RH, Salum RA, Ribeiro-Junior U, Ceconello I. Prognostic factors and survival analysis in esophageal carcinoma. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(3):138-141.
5. Bollschweiler E, Hölscher AH, Schmidt M, Warnecke-Eberz U. Neoadjuvant treatment for advanced esophageal cancer: response assessment before surgery and how to predict response to chemoradiation before starting treatment. *Chin J Cancer Res*. 2015;27(3):221-30.
6. Chao YK, Yeh CJ, Chuang WY, Fan KH, Hsieh MJ, Chu Y, Cheng AJ, Liu HP. Prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in pT0N0 esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2009;100(7):559-62.
7. Chao YK, Liu HP, Hsieh MJ, Wu YC, Liu YH, Yeh CH, Chang HK, Tseng CK. Lymph node dissection after chemoradiation in esophageal cancer: a subgroup analysis of patients with and without pathological response. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(11):3500-5.
8. Chiu CH, Chao YK, Chang HK, Tseng CK, Chan SC, Liu YH, Chen WH. Interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for esophageal squamous cell carcinoma: does delayed surgery impact outcome? *Ann Surg Oncol*. 2013;20(13):4245-51.
9. Dittick GW, Weber JM, Shridhar R, Hoffe S, Melis M, Almanna K, Barthel J, McLoughlin J, Karl RC, Meredith KL. Pathologic nonresponders after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer demonstrate survival benefit compared with patients treated with primary esophagectomy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1678-84.
10. Donahue JM, Nichols FC, Li Z, Schomas DA, Allen MS, Cassivi SD, et al. Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):392-8.
11. Haisley KR, Hart KD, Nabavizadeh N, Bensch KG, Vaccaro GM, Thomas CR Jr, Schipper PH, Hunter JG, Dolan JP. Neoadjuvant chemoradiotherapy with concurrent cisplatin/5-fluorouracil is associated with increased pathologic complete response and improved survival compared to carboplatin/paclitaxel in patients with locally advanced esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2017;30(7):1-7.
12. Herskovic A, Al-Sarraf M. Combination of 5-Fluorouracil and Radiation in Esophageal Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 1997;7(4):283-90.
13. Herskovic A, Russell W, Liptay M, Fidler MJ, Al-Sarraf M. Esophageal carcinoma advances in treatment results for locally advanced disease: review. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1095-103.
14. Hsu PK, Chien LI, Huang CS, Hsieh CC, Wu YC, Hsu WH, Chou TY. Comparison of survival among neoadjuvant chemoradiation responders, non-responders and patients receiving primary resection for locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: does neoadjuvant chemoradiation benefit all? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(3):460-6.
15. Hulshof MC, van Laarhoven HW. Chemoradiotherapy in tumours of the oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(4):551-63.
16. Jayachandran P, Pai RK, Quon A, Graves E, Krakow TE, La T, Loo BW Jr, Koong AC, Chang DT. Postchemoradiotherapy positron emission tomography predicts pathologic response and survival in patients with esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):471-7.
17. Kajiyama Y, Hattori K, Tomita N, Amano T, Iwanuma Y, Narumi K, Udagawa H, Tsurumaru M. Histopathologic effects of neoadjuvant therapies for advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: multivariate analysis of predictive factors and p53 overexpression. *Dis Esophagus*. 2002;15(1):61-6.
18. Kim MK, Cho KJ, Park SI, Kim YH, Kim JH, Song HY, Shin JH, Jung HY, Lee GH, Choi KD, Song HJ, Ryu JS, Kim SB. Initial stage affects survival even after complete pathologic remission is achieved in locally advanced esophageal cancer: analysis of 70 patients with pathologic major response after preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(1):115-21.
19. Clayton T, Li T, Yu JQ, Keller L, Cheng J, Cohen SJ, Meropol NJ, Scott W, Xu-Welliver M, Konski A. The role of qualitative and quantitative analysis of F18-FDG positron emission tomography in predicting pathologic response following chemoradiotherapy in patients with esophageal carcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2012;43(4):612-8.
20. Kuroda J, Yoshida M, Kitajima M, Yanagisawa A, Matsubara T, Yamaguchi T, Osamura Y, Ohta K, Kubota K, Beck Y, Yamashita Y. Utility of preoperative chemoradiotherapy for advanced esophageal carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27 Suppl 3:88-94.
21. MacGuill M, Mulligan E, Ravi N, Rowley S, Byrne PJ, Hollywood D, Kennedy J, Keeling PN, Reynolds JV. Clinicopathologic factors predicting complete pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2006;19(4):273-6.
22. Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, Siegel EM, McLoughlin J, Hoffe S, Marcovalerio M, Shah N, Kelley S, Karl R. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):1159-67.
23. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Chow WB, Ko CY, Bentrem DJ. Use of multimodality neoadjuvant therapy for esophageal cancer in the United States: assessment of 987 hospitals. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):357-64.
24. Metser U, Rashidi F, Moshonov H, Wong R, Knox J, Guindi M, Darling G. F-FDG-PET/CT in assessing response to neoadjuvant chemoradiotherapy for potentially resectable locally advanced esophageal cancer. *Ann Nucl Med*. 2014;28(4):295-303.
25. Murphy CC, Incalcaterra JR, Albright HW, Correa AM, Swisher SG, Hofstetter WL. Pretreatment patient comorbidity and tobacco use increase cost and risk of postoperative complications after esophagectomy at a high-volume cancer center. *J Oncol Pract*. 2013;9(5):233-9.
26. Orditura M, Galizia G, Morgillo F, Martinelli E, Lieto E, Vitiello F, Di Martino N, Pacelli R, Renda A, Ciardiello F, De Vita F. Complete response to preoperative chemoradiation and survival in esophageal cancer: a pooled analysis of three single-institution phase II trials. *Dis Esophagus*. 2012;25(2):130-6.
27. O'Sullivan KE, Hurley ET, Hurley JP. Understanding Complete Pathologic Response in Esophageal Cancer: Implications for Management and Survival. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:518281.
28. Park JW, Kim JH, Choi EK, Lee SW, Yoon SM, Song SY, Lee YS, Kim SB, Park SI, Ahn SD. Prognosis of esophageal cancer patients with pathologic complete response after preoperative concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):691-7.
29. Piessen G, Pety G, Duhamel A, Mirabel X, Huglo D, Mariette C. Ineffectiveness of (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg*. 2013;258(1):66-76.
30. Rohatgi P, Swisher SG, Correa AM, Wu TT, Liao Z, Komaki R, Walsh GL, Vaporciyan AA, Rice DC, Roth JA, Ajani JA. Characterization of pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy in carcinoma of the esophagus and outcome after pathologic complete response. *Cancer*. 2005;104(11):2365-72.
31. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2499-509.
32. Scheer RV, Fakiris AJ, Johnstone PA. Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(4):996-1001.
33. Siddiqui FA, Atkins KM, Diggs BS, Thomas CR, Jr., Hunter JG, Dolan JP. Overall survival analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy and esophagectomy for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(2):86-91.

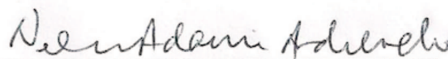
Anexo 4. Trabalho publicado em revista científica indexada (continuação).

34. Singla S, Gabriel E, Alnaji R, Du W, Attwood K, Nava H, Hochwald SN, Kukar M. Complete pathologic response is independent of the timing of esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(1):73-79.
35. Slater MS, Holland J, Faigel DO, Sheppard BC, Deveney CW. Does neoadjuvant chemoradiation downstage esophageal carcinoma? *Am J Surg*. 2001;181(5):440-4.
36. Smithers BM, Thomson I. Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer. *Thorac Surg Clin*. 2013;23(4):509-23.
37. Stahl M1, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, Schmitt G, Franke C, Wilke H. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2310-7.
38. Swisher SG, Hofstetter W, Komaki R, Correa AM, Erasmus J, Lee JH, Liao Z, Maru D, Mehran R, Patel S, Rice DC, Roth JA, Vaporciyan AA, Walsh GL, Ajani JA. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(3):892-898.
39. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho Neto J de S, Andreollo NA. New aspects of neoadjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of medical literature. *Arq Bras Cir Dig*. 2009;22:33-40.
40. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho Neto J de S, Andreollo NA. Does neoadjuvant therapy increase postoperative complications of esophagectomy? *Arq Bras Cir Dig*. 2010;23:168-72.
41. Terciotti Junior V, Lopes LR, Coelho Neto J de S, Carvalheira JB, Andreollo NA. Local effectiveness and complications of neoadjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma: radiotherapy versus chemoradiotherapy. *Rev Col Bras Cir*. 2011;38(4):227-34.
42. Triboulet JP, Amrouni H, Guillem P, Vandenhoute B, Lecomte-Houcke M, Adenis A. Long term results of esophageal epidermoid cancers in complete remission after preoperative chemo-radiotherapy. *Ann Chir*. 1998;52(6):503-8.
43. Tustumi F, Kimura, CMS, Takeda FR, Sallum RAA, Ribeiro-Junior U, Cecconello I. Evaluation of lymphatic spread, visceral metastasis and tumoral local invasion in esophageal carcinomas. *Arq Bras Cir Dig*. 2016; 29(4), 215-217.
44. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Slangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-84.
45. van Hagen P, Wijnhoven BP, Nafteux P, Moons J, Haustermans K, De Hertogh G, van Lanschot JJ, Lerut T. Recurrence pattern in patients with a pathologically complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal cancer. *Br J Surg*. 2013;100(2):267-73.
46. Yi Y, Li B, Sun H, Zhang Z, Gong H, Li H, Huang W, Wang Z. Predictors of sensitivity to chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2010;31(4):333-40.
47. Zhang X, Watson DL, Jamieson GG, Bessell JR, Devitt PG. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Dis Esophagus*. 2005;18(2):104-8.
48. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5598-606.

Anexo 4. Trabalho publicado em revista científica indexada (continuação).**AUTORIZAÇÃO**

Autorizamos, a pedido do interessado e para fins de pós-graduação, que o médico IURI PEDREIRA FILARDI ALVES, co-autor do trabalho científico intitulado "Pathologic complete response (ypT0 ypN0) after chemotherapy and radiotherapy neoadjuvant followed by esophagectomy in the squamous cell carcinoma of the esophagus." e publicado nos Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (ABCD), vol.31(4), 2018 (doi: 10.1590/0102-672020180001e1405), a incluí-lo no conteúdo de sua Tese de Mestrado, defendida no Curso de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia, na FCM-Unicamp.

São Paulo, 20 de março de 2020



Osvaldo Malafaia - Editor ABCD

Nelson Adami Andreollo - Co-editor ABCD